

Krónikus pancreatitis

A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei

Takács Tamás dr.¹ ■ Czakó László dr.¹ ■ Dubravcsik Zsolt dr.⁵
 Farkas Gyula dr.² ■ Hegyi Péter dr.^{1, 15} ■ Hritz István dr.^{1, 5}
 Kelemen Dezső dr.⁶ ■ Lásztity Natália dr.⁷ ■ Morvay Zita dr.³
 Oláh Attila dr.⁸ ■ Pap Ákos dr.⁹ ■ Párniczky Andrea dr.⁷
 Patai Árpád dr.¹⁰ ■ Sahin-Tóth Miklós dr.¹² ■ Szentkereszti Zsolt dr.¹³
 Szmola Richárd dr.¹⁴ ■ Tiszlavicz László dr.⁴ ■ Szücs Ákos dr.¹¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,

¹I. Belgyógyászati Klinika, ²Sebészeti Klinika, ³Radiológiai Klinika, ⁴Pathológiai Intézet, Szeged

⁵Bács-Kiskun Megyei Kórház, Gasztroenterológia, Kecskemét

⁶Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Pécs

⁷Heim Pál Gyermekkorház-Rendelőintézet, Budapest

⁸Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Sebészeti Osztály, Győr

⁹Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet, Budapest

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹⁰II. Belgyógyászati Klinika,

¹¹I. Sebészeti Klinika, Budapest

¹²Department of Molecular and Cell Biology, Boston University Henry M. Goldman School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA

¹³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Sebészeti Klinika, Debrecen

¹⁴Országos Onkológiai Intézet, Intervenció Gasztroenterológiai Részleg, Budapest

¹⁵MTA-SZTE Lendület Gasztroenterológiai Multidiszciplináris Kutatócsoport, Szeged

A krónikus pancreatitis a hasnyálmirigy idült gyulladásos megbetegedése, amely a hasnyálmirigy strukturális és funkcionális károsodásával jár. Az esetek jelentős részében fájdalom, emésztési zavarok, testsúlyvesztés áll a tünetek középpontjában, amely jelentősen rontja az életminőséget. A betegség korrekt diagnózisa, differenciáldiagnosztikája és a betegek megfelelő kezelése korszerű és bizonyítékokon alapuló kezelési útmutatót igényel. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport célul tűzte ki, hogy a jelenleg elérhető nemzetközi irányvonalakat, illetve evidenciákat alapul véve a krónikus pancreatitis kezelésének kulcskérdései vonatkozásában bizonyítékalapú irányelveket fogalmazzon meg. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport által kijelölt előkészítő és konzulens munkacsoport lefordította, és ahol szükségesnek találta, kiegészítette és/vagy módosította a nemzetközi irányelveket. Összesen 11 témakörben 123 releváns megállapítás került összeállításra. Az evidencia osztályozása az UpToDate® rendszere alapján került meghatározásra. Az összeállított irányelvek a 2014. szeptember 12-ei konszenzustalálkozón kerültek bemutatásra és megvitatásra. A résztvevők minden kérdést teljes, illetve erős egyetértéssel fogadtak el. A jelen irányelv hazánkban az első, bizonyítékalapú útmutató a krónikus pancreatitis kezeléséhez. Az irányelv komoly segítséget nyújt a krónikus pancreatitis oktatásához, a mindennapi betegellátáshoz és a megfelelő finanszírozás kialakításához. Ezért a szerzők bíznak abban, hogy ezen irányelvek minél szélesebb körben alappreferenciaként fognak szolgálni Magyarországon. Orv. Hetil., 2015, 156(7), 262–288.

Kulcsszavak: bizonyítékon alapuló orvoslás, kezelési irányelvek, krónikus pancreatitis

Chronic pancreatitis

Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group 2014

Chronic pancreatitis is an inflammatory disease associated with structural and functional damage of the pancreas. In most cases pain, maldigestion and weight loss are the leading symptoms, which significantly worsen the quality of life. Correct diagnosis and differential diagnosis of chronic pancreatitis and treatment of these patients requires up-

to-date and evidence based treatment guidelines. The Hungarian Pancreatic Study Group proposed to prepare an evidence based guideline based on the available international guidelines and evidence. The preparatory and consultation task force appointed by the Hungarian Pancreatic Study Group translated and complemented and/or modified the international guidelines if it was necessary. 123 relevant clinical questions in 11 topics were defined. Evidence was classified according to the UpToDate® grading system. The draft of the guidelines were presented and discussed at the consensus meeting in September 12, 2014. All clinical questions were accepted with total or strong agreement. The present guideline is the first evidence based chronic pancreatitis guideline in Hungary. This guideline provides very important and helpful data for tuition, everyday practice and proper financing of chronic pancreatitis. Therefore, the authors believe that these guidelines will widely become a basic reference in Hungary.

Keywords: evidence based medicine, guideline, chronic pancreatitis

Takács, T., Czákó, L., Dubravcsik, Zs., Farkas, Gy., Hegyi, P., Hritz, I., Kelemen, D., Lásztity, N., Morvay, Z., Oláh, A., Pap, Á., Párnicsky, A., Patai, Á., Sabin-Tóth, M., Szentkereszti, Zs., Szmolá, R., Tiszlavicz, L., Szűcs, Á., on behalf of the Hungarian Pancreatic Study Group. [Chronic pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. Orv. Hetil., 2015, 156(7), 262–288.

(Beérkezett: 2014. október 16.; elfogadva: 2014. december 28.)

Rövidítések

AMI = akut myocardialis infarctus; CCK = colecisztokinin; CEA = carcinoembryonalis antigén; CFTR = cysticus fibrosis transzmembrán regulátor; CRP = C-reaktív protein; CT = komputertomográfia; CTRC = kimotripszin C; DPPHR = (duodenum-preserving pancreatic head resection) duodenum-megtartásos pancreasfej-reszekció; EBM = bizonyítékon alapuló orvoslás; EBMI = bizonyítékalapú irányelvek; ERCP = endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia; ESWL = extracorporeal shock wave lithotripsy; EUS = endoszkópos ultrahang; EUS-FNA = endoszkópos ultrahangvezérelt finomtű-aspiráció; HPSG = (Hungarian Pancreatic Study Group) Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport; IAP = (International Association of Pancreatology) Nemzetközi Hasnyálmirigy Társaság; IBD = gyulladásoos bélbetegség; IPMN = papillaris mucinosus carcinoma; KP = krónikus pancreatitis; MGT = Magyar Gasztroenterológiai Társaság; MRCP = mágneses rezonanciás cholangiopancreatographia; MRI = mágneses rezonanciás vizsgálat; OPR = Országos Pancreas Regiszter; PDCA = pancreas-carcinoma; pHPT = primer hyperparathyreosis; PRSS1 = humán kationos tripszinogén; QOL = quality of life; RCT = randomizált, kontrollált vizsgálat; SPINK1 = szerin proteáz inhibitor Kazal-típus 1; TENS = (transcutaneous electrical nerve stimulation) transcutan elektromos idegstimuláció; UH = ultrahang; VAS = vizuális analóg skála

A *krónikus pancreatitis* (KP) a hasnyálmirigy idült gyulladásoos megbetegedése, amely a hasnyálmirigy strukturális és funkcionális károsodásával jár. Az esetek jelentős részében fájdalom, emésztési zavarok, testsúlyvesztés áll a tünetek középpontjában, ami jelentősen rontja az életminőséget.

A krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, mint jelentős előfordulási gyakorisággal bíró kórkép, korszerű és *bizonyítékon alapuló* (EBM) kezelési útmutatót igényel. A német, az osztrák és a svájci gasztroenterológiai társaságok multidiszciplináris összefogással 2012-ben elkészítették a

krónikus pancreatitis bizonyítékon alapuló kezelési útmutatóját [1, 2].

2011-ben megalakult Szegeden a *Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport* (HPSG), amely célul tűzte ki a magyarországi pancreasbetegek ellátásának javítását és nemzetközi színvonalú kutatási vizsgálatok elindítását. A HPSG-hez jelenleg már 31 betegellátó centrum csatlakozott és bízunk benne, hogy ezen intézmények száma növekedni fog az elkövetkezendő időben. A HPSG a célok megvalósítása érdekében létrehozta az *Országos Pancreas Regisztert* (OPR) és retrospektív módon felmérte – mint egy tükröt az ország elé állítva – a pancreasbetegek ellátásának országos helyzetét. Az OPR-ben két év alatt több mint 250, KP-ben szenvedő beteg adatát dolgozták fel, és egyértelműen kimutatták, hogy a KP ellátása Magyarországon nem egységes. Az EBM útmutatásai mellett számos, egyéb konszenzuson és személyes tapasztalatokon alapuló ellátási módszer is megfigyelhető. A feldolgozott adatok alapján elmondható, hogy a nemzetközileg használatos modern diagnosztikus eljárások megfelelő finanszírozás és szakmai tapasztalat hiányában nem kerültek be a mindennapi gyakorlatba: EUS mindössze a betegek 6,6%-ában, míg a szekretin stimulálta MRCP mindössze 4,8%-ában kerül alkalmazásra. A betegek 34%-a nem kap enzimpótló kezelést, míg 5,2%-a kis dózissal (75 000 IU) enzimpótlásban részesül, amely messze elmarad a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott mennyiségtől. *A betegek EBM-ellátásának lehetőségét természetesen az EBM-alapú ajánlás hiánya és a finanszírozási nehézségek együttesen korlátozzák.* A diagnózis EBM-től eltérő módszerekkel (invazív vagy kevésbé specifikus, illetve szenzitív) történő felállítása összességében hosszabb diagnosztikus időt, nagyobb hibaszázalékot és esetleges szövődmények kialakulásának veszélyét rejt magában, míg a nem megfelelő mértékű enzimpótlás a gyulladás progresszióját, megnövekedett fájdalmat, több fájdalomcsillapító használatát, munkavégzésből való ki-

esést, illetve gyakoribb akut recidívák kialakulását okozhatja.

Összességében megállapítható, hogy amennyiben a KP EBM-en alapuló betegellátása széles körben elterjedne Magyarországon, mind a betegek, mind az orvosok és még az egészségügyi pénztár is jobban járna.

Célkitűzés

A HPSG célul tűzte ki, hogy a jelenleg elérhető evidenciákat alapul véve a *KP konzervatív és sebészi kezelésének kulcskérdései vonatkozásában EBM-alapú irányelveket* (a továbbiakban: KP-EBMI) fogalmazzon meg. Munkánk alapvető célja a KP-ben szenvedő betegek ellátásának javítása, az ellátás költségeinek csökkentése. Bízunk benne, hogy a HPSG által kiadott *KP-EBMI* referenciaként fog szolgálni az aktuális betegellátásban Magyarországon. A KP-EBMI fő célja, hogy segítse az orvosokat a jó döntés meghozatalában, a finanszírozásért felelős hatóságokat pedig az EBM típusú betegellátáshoz szükséges finanszírozási lehetőségek megteremtésében.

Módszerek

Alkalmazási terület és szándék

A KP-EBMI (amely a német, az osztrák és a svájci gasztroenterológiai társaságok multidiszciplináris összefogásával elkészített irányelvek *módosított feldolgozása*) a KP konzervatív és sebészi kezelésének korszerű, bizonyíték-alapú irányelveit fogalmazza meg tisztán specifikus és klinikailag releváns kérdések segítségével [1, 2]. Magyar útmutató hiányában törekvésünk a nemzetközi irányelvek alapos áttekintése és megbeszélése, valamint kiegészítése; megegyezés esetén ezek átültetése és elfogadtatása Magyarországon.

Az irányelv elkészítésének menete:

Az *előkészítők* lefordították és ahol szükségesnek találták, kiegészítették vagy módosították a nemzetközi irányelveket és összeállították a KP-EBMI-t.

A *konzulensek* (a különböző diszciplínák szakértői, beleértve a gasztroenterológus, sebész, genetikus, radiológus és patológus szakértőket is) áttekintették a kérdéseket és válaszokat, majd megtették javaslataikat, amely módosítások bekerültek a KP-EBMI-be.

Az elkészült irányelv a www.pancreas.hu weboldalra felkerült.

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) és a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) minden tagja meghívót kapott a konszenzustalálkozóra és megkapta a weboldal elérhetőségét.

A konszenzustalálkozóra 2014. szeptember 12-én, Herceghalmon, a Pancreas Update 2014 rendezvényen került sor, ahol 157 jelen lévő (*konszenzuspaneltag*) meghívott titkos szavazással döntött a konszenzus erősségéről. Az eseményről dokumentáció céljából videórögzítés készült, amely a HPSG-nél megtekinthető.

Az elkészült KP-EBMI-t a konszenzuspaneltagok ismételtén megkapták ellenőrzésre. Azoknak a személyeknek, akik előre jelezték, hogy nem tudnak részt venni a konszenzustalálkozón, de betekintést szeretnének nyerni a dokumentációba, szintén megküldtük az anyagot, és amennyiben egyetértett a dokumentációval, akkor az illetőt konszenzuspaneltagként tüntettük fel.

Az evidencia osztályozása

Az evidencia osztályozása az *UpToDate®* nemzetközileg elfogadott rendszere alapján került elvégzésre (<http://www.uptodate.com/home/grading-tutorial#>), amely irányelveket az 1. táblázat ismerteti.

Az ajánlás foka és megjegyzések

Javaslat: A „GRADE” javaslat erőssége (1 = erős, 2 = közepes, 3–4–5 = gyenge ajánlás), az evidencia minősége (A = kiemelkedő, B = mérsékelt, C = alacsony, D = nagyon alacsony, E = evidencia nélküli szakértői [vagy konszenzus] vélemény).

A konszenzus foka

A konszenzus meghatározásánál *kétfokozatú skála* („határozottan igen” vagy „nem”) alkalmazásával került eldöntésre az egyetértés erőssége. A konszenzus fokai: *Teljes:* legalább 95%, *erős:* legalább 70% igen, *gyenge:* 50%+1 szavazat igen volt. A szavazás előzetes meghirdetés alapján témakörönként történt, azzal a kitétellet, hogy ha a konszenzus foka nem éri el a 70%-ot, akkor kérdésenkénti részszavazás történik.

Megjegyzés: A megjegyzésben az ajánlással kapcsolatos lényeges szempontok kerülnek megvitatásra (például fontos kivételek, ellenjavallatok, alkalmazhatóság, bizonyíték hiánya, kockázatok, költségek).

Témakörök és kérdések

Összesen 11 témakörben (Definíció és epidemiológia, Etiológia, Az exokrin pancreaselégtelenség diagnosztikája, Képpalkotó diagnosztika, Az akut epizódok kezelése, Intervenciók vagy sebészi kezelés indikációi, A krónikus pancreatitis endoszkópos és intervenciók kezelése, Fájdalomcsillapítás, A krónikus pancreatitis betegek enzimpótló kezelése és táplálása, Sebészi beavatkozások és indikációik, Ellenőrzés és követés krónikus pancreatitisben) 123 releváns megállapítás kerül bemutatásra.

A krónikus pancreatitis kezelési javaslata

1. Definíció és epidemiológia

1.1. Mi a krónikus pancreatitis definíciója?

1.1.1. Állítás

Definíció: A krónikus pancreatitis (KP) a hasnyálmirigy megbetegedése, amelynek során a visszatérő gyulladáso-

1. táblázat | Az evidenciák osztályozásának rendszere (átvéve www.uptodate.com/home/grading-tutorial#)

Ajánlás foka (GRADE)	Kockázat/haszon aránya	Alátámasztó bizonyíték minősége	Következtetések
1/A Erős javaslat. Kiemelkedő minőségű evidencia.	A haszon egyértelműen meghaladja a kockázatot és terheket.	Következetes bizonyíték jól kivitelezett randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján, vagy ellentmondást nem tűrő bizonyíték egyéb formája. További vizsgálat nem valószínű, hogy megváltoztatja meggyőződésünket a haszon és kockázat megbecslésében.	Erős javaslat, a betegek többségében alkalmazható a legtöbb körülmény mellett, fenntartások nélkül.
1/B Erős javaslat. Mérsékelt minőségű evidencia.	A haszon egyértelműen meghaladja a kockázatot és terheket.	Bizonyíték randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján fontos megszorításokkal (ellentmondó eredmények, módszertani hiányosságok – indirekt vagy pontatlan), vagy nagyon erős bizonyíték egyéb formája. További vizsgálat (ha végeznek) valószínűleg hatással lesz a meggyőződésünkre a haszon és kockázat megbecslésében, és megváltoztathatja a becslést.	Erős javaslat, valószínűleg alkalmazható a betegek többségében.
1/C Erős javaslat. Alacsony minőségű evidencia.	A haszon valószínűleg meghaladja a kockázatot és terheket, és fordítva.	Bizonyíték megfigyeléses vizsgálatok, nem szisztematikusan klinikai tapasztalat vagy komoly hiányosságokkal bíró randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján. A hatás megbecslése bizonytalan.	Relatív módon erős javaslat; megváltozhat, ha magasabb minőségű evidencia lesz elérhető.
2/A Gyenge javaslat. Kiemelkedő minőségű evidencia.	A haszon közel egyensúlyban van a kockázattal és terhekkel.	Következetes bizonyíték jól kivitelezett randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján, vagy ellentmondást nem tűrő bizonyíték egyéb formája. További vizsgálat nem valószínű, hogy megváltoztatja meggyőződésünket a haszon és kockázat megbecslésében.	Gyenge javaslat, a legjobb intézkedés különbözhet a körülmények, betegek vagy társadalmi értékek függvényében.
2/B Gyenge javaslat. Mérsékelt minőségű evidencia.	A haszon közel egyensúlyban van a kockázattal és terhekkel; némi bizonytalanság a haszon, kockázat és terhek megbecslésében.	Bizonyíték randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján fontos megszorításokkal (ellentmondó eredmények, módszertani hiányosságok – indirekt vagy pontatlan), vagy nagyon erős bizonyíték egyéb formája. További vizsgálat (ha végeznek) valószínűleg hatással lesz a meggyőződésünkre a haszon és kockázat megbecslésében, és megváltoztathatja a becslést.	Gyenge javaslat, az alternatív megközelítés valószínűleg hasznosabb néhány beteg esetében, bizonyos körülmények között.
2/C Gyenge javaslat. Alacsony minőségű evidencia.	Bizonytalanság a haszon, kockázat és terhek megbecslésében; a haszon közel egyensúlyban lehet a kockázattal és terhekkel.	Bizonyíték megfigyeléses vizsgálatok, nem szisztematikusan klinikai tapasztalat vagy komoly hiányosságokkal bíró randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján. A hatás megbecslése bizonytalan.	Nagyon gyenge javaslat; egyéb alternatívák egyaránt elfogadhatóak lehetnek.
3 Nyitott ajánlás			
		D – Bizonyíték kizárólag esetismertetések alapján.	
		E – Bizonyíték tanulmányok nélkül kizárólag szakértők véleménye, élettani ismeretek és elvek alapján.	

epizódok a pancreasparenchyma kötőszövetes átépüléséhez vezetnek. A pancreas kötőszövetes átépülése az exokrin és endokrin funkció progresszív csökkenését okozza. Emellett jellegzetes szövődmények jelentkezhetnek, mint a pseudocystaképződés, a pancreasvezeték, az epevezeték, illetve a duodenum obstrukciója, a vascularis szövődmények, a malnutritio és a fájdalom. A krónikus pancreatitis a pancreascarcinoma-képződés jelentős rizikófaktor.

A krónikus pancreatitis jelentősen rontja a betegek életminőségét és szignifikánsan csökkenti a várható élet-tartamot is.

(GRADE 1/C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A gyomor mögött rejtőzködő pancreasnak századokon keresztül ismeretlen volt a patofiziológiai szerepe. Egy krónikus pancreatitis betegnél boncolásáról *Morgagni* számolt be 1761-ben, és újabb 60 év telt el, mire összefüggést találtak a zsíros széklet és a pancreas betegsége között. Még a XXI. században is aránytalanul hosszú az eltelt idő a panaszok kezdete és a krónikus pancreatitis diagnózisának megszületése között. Ennek oka a klinikai képet jellemző tünetek aspecifikus jellege és a speciális laboratóriumi paraméterek hiánya. Az amiláz-meghatározás 1929-től, *Elman* munkásságából ismert, ezt követően született meg a krónikus pancreatitis természetes lefolyásának leírása (*Comfort és mtsai*). Ek-

kor vált egyértelművé a tartós alkoholfogyasztás és a betegség gyakori előfordulása a 30–40-es életévekben. A krónikus pancreatitis incidenciája az alkoholfogyasztással arányosan növekszik. A betegség incidenciáját az irodalom 1,6 és 23/100 000-nek adja meg egyre növekvő prevalencia mellett [3]. Bár a betegek nagy részét járóbeteg-ellátás keretében kezelik, 2008-ban csak Németországban több mint 10 000 kórházi felvételre került sor krónikus pancreatitis miatt. A krónikus pancreatitis mortalitása 12,8–19,8% volt a 6,3–9,8 éves obszervációs periódusban [4, 5, 6]. Az alkoholfogyasztás folytatása jelentősen csökkentette a túlélést. A krónikus pancreatitis betegek 33%-a nem tudta folytatni a munkáját [4]. A 10 éves túlélés 70%, a 20 éves 45% volt egy tanulmányban, míg 93% és 65% a kontrollcsoportban. A folytatólagos alkoholfogyasztás negatív hatással volt a prognózisra, ami a dohányzáshoz hasonlóan rontotta az életkilátásokat (hazard ratio 1,6, illetve 1,4) [7].

A krónikus pancreatitis patogenezise számos ponton tisztázatlan. Az alkohol az egyik jelentős tényező a felnőttkori krónikus pancreatitis kialakulásában. A gyermekkorban gyakori a genetikai tényezők jelenléte. A dohányzás fontos etiológiai faktor a krónikus pancreatitis progressziójában [4, 8]. Az első német konszenzus ajánlása óta [4] számos tényező tisztázódott a patomechanizmusban. A helyes klinikai gyakorlatot alapvető epidemiológiai vizsgálatok, jól megtervezett, randomizált terápiás tanulmányok segítettek tisztázni. A cél az egyre gazdagodó evidenciákra alapuló diagnosztikus és terápiás gyakorlat kialakítása és folytatása.

2. Etiológia

2.1. Melyek a krónikus pancreatitis kiváltó okai?

2.1.1. Állítás

Az alkoholfogyasztás a krónikus pancreatitis igazolt, bizonyított kiváltó oka.

(GRADE 1/C, teljes egyetértés)

Eset-kontroll tanulmányok kizárták a lineáris összefüggést az alkoholfogyasztás mértéke és időtartama, valamint a krónikus pancreatitis kialakulása között, ehelyett logaritmikus összefüggést mutattak.

(GRADE 1/D, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Megfelelő esetszámú retrospektív eset-kontroll tanulmányok állnak rendelkezésre az alkoholfogyasztás és a krónikus pancreatitis összefüggésének igazolására [4]. Levy 1995-ben bizonyította a logaritmikus összefüggést az elfogyasztott alkohol mennyisége és a KP kialakulásának rizikója között. Napi minimum 80 g alkohol elfogyasztása 6–12 éven keresztül krónikus pancreatitis kialakulásához vezethet. Mennyiségi küszöbértéket meghatározni nem sikerült, és az alkohol típusának sincs hatása a kockázatra. Az átlagpopulációban az elfogyasztott alkohol mennyisége korrelál a krónikus pancreatitis gyakoriságával, prevalenciájával. Átlagosan 18±11 év telik el az alkoholfogyasztás kezdete és a betegség kialakulása között [4].

A krónikus pancreatitis kialakulásában biliaris okok nem bizonyíthatók. Klinikai és kísérletes vizsgálatok nem igazolták az epehólyag, illetve epeúti kövesség szerepét a krónikus pancreatitis kialakulásában (szemben az akut pancreatitisszel: *evidenciaszint D*). Nemzeti és nemzetközi guideline-ok szerint epehólyag-kövesség esetén indikált a cholecystectomy akut pancreatitist követően, amennyiben az akut pancreatitis egyéb oka nem igazolható [4]. Kórélettani szempontból elképzelhető a betegség krónikussá válása rekuráló akut epizódokat követően, de kőmentes epeutak mellett ennek valószínűsége csekély. Kezeletlen microlithiasis/sludge az epeutakban recidiváló pancreatitis epizódokhoz vezethet. Ebben az összefüggésben krónikus pancreatitis kialakulásának jeleit (meszesedés, pancreasvezeték-eltérések) nem észlelték [4].

A primer hyperparathyreosis (pHPT) krónikus pancreatitishez vezethet pancreasmeszesedéssel vagy a nélkül is (*evidenciaszint D*). Esetleges összefüggésről számoltak be a KP és a magas kalciumszint között [4]. A pHPT egy tanulmányban 28-szorosára növelte a pancreatitis rizikóját [4].

Az 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus nem független rizikófaktora a krónikus pancreatitisnek.

A 3c típusú (pancreopriv) diabetes mellitus a krónikus pancreatitis következményének tekinthető (*evidenciaszint D*). Egyéni szériák ismereteseek, amelyek kizárják a diabetes oki szerepét a krónikus pancreatitis kialakulásában. Pancreopriv diabetesben a progresszív gyulladás a Langerhans-szigetek elpusztítása révén vezet diabeteshez [4].

A pancreas divisum szerepe a krónikus pancreatitis kialakulásában jelenleg is vita tárgya. A divisum a leggyakoribb congenitalis malformatio (5–10%), amit az idiopathiás pancreatitis 6–26%-ában találtak [1, 2]. Egy tanulmány a divisumot önmagában elegendőnek tekintti a krónikus pancreatitis kialakulásához, bár más faktort nem vizsgált [1, 2]. A ma elfogadott felfogás szerint a pancreas divisum egyéb kockázati tényező hiányában nem vezet krónikus pancreatitishez (*evidenciaszint D*).

A papillatumor szerepe a krónikus pancreatitis kialakulásában nem igazolt (*evidenciaszint D*).

Esetismertetések a papillatumor és a rekuráló akut pancreatitis összefüggéséről találhatók, a gyulladás krónikussá válásáról nincs bizonyíték [1, 2].

2.1.2. Állítás

A dohányzás gyorsítja a krónikus pancreatitis progresszióját, ezért a dohányosok számára erősen ajánlott a leszoktató programban való részvétel.

(GRADE 1/C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A dohányzás felgyorsítja a krónikus pancreatitis progresszióját, de jelenlegi ismereteink alapján nem tekinthetjük a betegség egyetlen kiváltó tényezőjének. Nagyobb, közel 700 beteg adatát tartalmazó, részben prospektív tanulmányok alapján a dohányzás a pancreatogen fájdalom exacerbációjához vezet, és a pancreas

elmeszesedését okozza [1, 2]. A folyamatos dohányzás alkoholabsztinencia mellett is a krónikus pancreatitis gyors progressziójához vezet [1, 2]. Nagyon valószínű, hogy további tanulmányok a jövőben a dohányzást önálló rizikófaktornak fogják mutatni.

2.1.3. Állítás

A kationos tripszinogén gén mutációja krónikus pancreatitishez vezet mintegy 80%-os penetranciával, autoszomális domináns öröklődési mintázattal.

(GRADE 1/A, teljes egyetértés)

Megjegyzés: 1996-ban publikált tanulmányok igazolták a kromoszóma 7q35 locus kapcsolatát a hereditaer pancreatitisszel [1, 2], majd további genetikai analízisek derítették fel a tripszinogén gén (*PRSS1*) mutációi (p.N29I, p.R112H) és a betegség kapcsolatát. Az EUROPAC kollaboratív regiszter betegeiben is igazolta a tripszinmutációk jelentőségét [9]. A hereditaer pancreatitises betegek 66%-ában mutatható ki a *PRSS1* gén mutációja [10]. A betegség prevalenciája 0,3/100 000 [1, 2].

2.1.4. Állítás

A *SPINK1* gén mutációja hajlamosít idiopathiás (sporadikus) krónikus pancreatitis kialakulására.

(GRADE 1/A, teljes egyetértés)

Megjegyzés: 2008-ban egy közel 2500 beteg adatait tartalmazó metaanalízis igazolta, hogy a *SPINK1* gén N34S mutációja krónikus pancreatitishez kapcsolható, sőt ritkább mutációk esetében is igazolható az összefüggés. Összességében a *SPINK1* gén mutációi az idiopathiás krónikus pancreatitises betegek mintegy 30%-ában mutatható ki, míg az átlagpopulációban mindössze 1–2%-ban [4].

2.1.5. Állítás

Az idiopathiás pancreatitises betegek 25–30%-a molekuláris eltéréseket hordoz a *CFTR*-génben, ami az egészséges populációban csak körülbelül 15%-ban fordul elő. Ezért a *CFTR*-mutáció rizikófaktor az idiopathiás krónikus pancreatitisben.

(GRADE 2C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Valamennyi e témakörben megjelent tanulmány arra utal, hogy a *CFTR* gén mutációja fokozott kockázatot jelent az idiopathiás pancreatitis kialakulásának vonatkozásában, jóllehet, a cystás fibrosis (CF) klinikai jelei nincsenek jelen. A CF egy autoszomális recesszív mintázattal öröklődő betegség, incidenciája 1:2500, általában tüdő- és pancreasérintettséggel. Ez utóbbi a normális pancreasfunkciótól a teljes pancreasinsufficienciáig változhat [4]. Az egészséges populációhoz viszonyítva az idiopathiás pancreatitises betegeknél 2-szer gyakoribb a *CFTR* gén eltérése [11].

2.1.6. Állítás

A kimotripszin C gén mutációját hordozókban nagyobb a krónikus pancreatitis kockázata.

(GRADE 2/C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A *CTRC* gén mutációjának első leírása, 2008 óta [1, 2] 3 független tanulmány számolt be a génmutáció és az idiopathiás pancreatitis, az alkoholos KP és a hereditaer pancreatitis kapcsolatáról [1, 2]. Idiopathiás pancreatitisben előfordulása 3,3%.

Összefoglaló megjegyzések a KP etiológiájára

Nincs populációalapú adat Európában a krónikus pancreatitises betegek etiológiai tényezőiről. Az alkohol a legfontosabb faktor, az esetek 50–84%-ában ez képezi az etiológiai tényezőt. Az idiopathiás pancreatitis a második legfontosabb ok, az esetek mintegy 28%-a tartozhat ebbe a csoportba. A genetikai tényezők a betegek egy részében mutathatók ki. Anatómiai okok szerepe nem bizonyított. Az etiológiai tényezőkkel kapcsolatos prevalencia/incidencia vonatkozásában rendelkezésünkre álló számok nem megbízhatóak.

(Evidenciaszint D)

Az utóbbi években egyre gyakrabban felismert autoimmun pancreatitistről (AIP) először 1961-ben *Sarles* számolt be [1, 2], a terminológiát *Yoshida* 1995-ben használta először [1, 2]. Nagyobb klinikai szériák adatai alapján [1, 2] a betegség klinikai jelek (sárgaság, hasi fájdalom), radiológiai elváltozások (UH, CT: kolbász alakú pancreas), laboratóriumi markerek (IgG₄, laktoferrin, karboanhidráz-II antitest stb.) és szövettani jelek (periductalis lymphoplasmocytás infiltráció, periductalis fibrosis) alapján diagnosztizálható (HiSORT-kritériumok). A diagnózist megerősíti a betegség kiváló reagálása szteroidra [1, 2]. Részletesen lásd az AIP guideline-ban!

2.2. Szükséges-e genetikai tesztelés krónikus pancreatitisben?

2.2.1. Állítás

A krónikus pancreatitises betegeknek, illetve azok érintett első- és másodfokú rokonainak javasolt felajánlani a genetikai vizsgálatok elvégzését *PRSS1* gén mutációra, ami hereditaer pancreatitisszel állhat összefüggésben. Különösen fontos ez, ha a betegség tünetei fiatal felnőtt korban jelentkeznek.

(GRADE 2/C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: 1952-ben *Comfort* és *Steinberg* számoltak be az autoszomális domináns öröklődésű hereditaer pancreatitistről [1, 2]. Azóta az EUROPAC és CAPER regiszterben gyűjtötték a betegek adatait [1, 2]. Míg a *PRSS1*-mutáció jelenléte mellett nagyobb pancreascarcinoma-rizikót állapítottak meg, addig a *SPINK1*, a *CFTR* és a *CTRC* gén mutációja esetén ez nem bizonyított [1, 2, 12]. A génmutációk kimutatásának jelenleg nincs klinikai/terápiás relevanciája.

2.2.2. Állítás

A *PRSS1* gén mutációanalízisét javasolt elvégezni a pozitív családi anamnézisű betegeknél (idiopathiás pancreatitisben szenvedő első- és másodfokú rokonok), illetve

akikben 2 vagy több akut pancreatitis recidíva jelentkezett kimutatható ok nélkül 25 éves kort megelőzően, és a 25 éves kor előtt jelentkező idiopathiás pancreatitis esetén.

(GRADE 2/C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: PRSSI-mutációt hordozó krónikus pancreatitis betegekben 75 éves korukra a pancreascarcinoma kialakulásának kumulatív rizikója 49%. A kockázat jelentősen magasabb, mint bármely egyéb okból kialakult krónikus pancreatitis esetében. A csökkent penetrancia ellenére az autoszomális öröklésmenet oki összefüggést sejtet a PRSSI-mutációk és a krónikus pancreatitis kialakulása között [1, 2, 12]. A tumorszűrés optimális metodikája jelenleg vizsgálatok tárgya.

2.2.3. Állítás

A SPINK1, CFTR vagy CTSC gének és egyéb kapcsolódó génmutációk analízisét kutatási programok keretében az etiológiai tényezők mélyebb megismerése céljából végezzük.

(GRADE 2/C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Mivel nem bizonyított, hogy a fenti gének mutációjának jelenléte növelné a carcinoma kockázatát, ezért csak érzékenyítő faktornak tekinthetők, amelyek hajlamosíthatnak a betegség kialakulására. A mutációk kimutatása nem jelent végleges etiológiai osztályozást, és nem nyújtanak alternatív terápiás lehetőséget sem [1, 2, 12].

Genetikai konzíliumra Magyarországon a HPSG keretén belül van lehetőség (www.pancreas.hu).

3. Az exokrin pancreaselégtelenség diagnosztikája

3.1. Mi az exokrin elégtelenség definíciója?

Az exokrin pancreaselégtelenség a pancreas enzim- és bikarbonátszekréciójának funkcionális gátlását jelenti, függetlenül annak kiváltó okától. Az exokrin pancreaselégtelenség legfontosabb oka felnőttekben a krónikus pancreatitis, a pancreascarcinoma és a korábbi pancreas-reszekció.

A pancreasfunkció csökkenése jöhet létre a gyomor sub/totális reszekciója után, súlyos fehérjehiányos állapotokban vagy a cystás fibrosis progressziója során (mucoviscidosis). Ritka ok lehet a Shwachman–Diamond-szindróma, a Johanson–Blizzard-szindróma és a congenitalis enzimhiány (tripszinogén-, enteropeptidáz- vagy alfa-1-antitripszin-hiány, amiláz-, lipáz- vagy egyéb proteázhiány). Az exokrin elégtelenség tipikus tünetei: hasi panaszok jelentkezése, steatorrhoea és malnutritio.

A pancreas exokrin elégtelenség kialakulása és klinikai jellemzői

A pancreas exokrin elégtelenség tünetei általában a betegség késői stádiumában jelentkeznek, annak ellenére, hogy a szöveti károsodás már a betegség korai fázisában is kialakul. A pillanat, amikor az exokrin elégtelenség tü-

nete megjelennek, függ a betegség etiológiájától. Alkoholos krónikus pancreatitisben az elégtelenség tünetei általában 10–15 évvel az első panaszokat követően alakulnak ki. A késői kezdet oka a pancreas jelentős funkcionális rezerv kapacitása. Közismert, hogy a steatorrhoea létrejötte a lipátszekréció 90–95%-os csökkenésekor figyelhető csak meg (GRADE 1/B, 2/B) [13].

A steatorrhoea jellegzetes tünete az exokrin pancreaselégtelenségnek, ugyanakkor hiányozhat is. Összességében nincs klinikai tünet, amelynek jelenléte vagy hiánya bizonyítaná vagy kizárná az exokrin elégtelenséget (GRADE 1/B, 2/B). A zsírszéklet klinikailag nem ítéltető meg biztosan [1, 2]. A zsírszéklet hiánya még kevésbé megbízható, negatív prediktív értéke 31% [14]. Tanulmányok bizonyítják a zsírban oldódó vitaminok felszívódásának csökkenését pancreaselégtelenségben [1, 2]. Alacsony D₃-vitamin-szint és az osteoporosis jól korrelál a csökkent székletelasztázszinttel [1, 2]. Úgy tűnik, hogy még enyhe exokrin pancreaselégtelenségben is növekszik az osteoporosis és a fractura veszélye.

Az exokrin elégtelenség és a morfológiai elváltozások kapcsolata krónikus pancreatitis betegekben

Az exokrin pancreasfunkció és a morfológiai jelek a krónikus pancreatitisben általában, bár nem mindig, együtt és párhuzamosan változnak. Lehetséges krónikus pancreatitisben az exokrin pancreaselégtelenség megjelenése morfológiai jelek nélkül is (GRADE 1/B, 2/B). Régebbi tanulmányok igazolják a szoros korrelációt a normális funkció és a normális morfológiai kép között [1, 2]. Ugyanakkor más tanulmányok szerint a morfológiai és funkcionális adatok eltérése a betegek mintegy negyedében figyelhető meg [1, 2] (GRADE 1/B, 2/B). A morfológiai jelek hiánya nem feltétlenül jelent normális pancreasfunkciót sem [1, 2] (GRADE 1/B, 2/B). Normális morfológiai kép mellett a duodenalis enzimek mérésével a betegek 28%-ában exokrin elégtelenségre derült fény [1, 2]. Az endoszkópos UH és a szekretinteszt kombinációja további összehasonlító vizsgálatokra adott lehetőséget. A két vizsgálat kombinációjával közel 100%-os szenzitivitás volt elérhető [1, 2].

3.1.1. Állítás

A szekretinteszt (amely Nyugat-Európában, illetve az Amerikai Egyesült Államokban hozzáférhető) megfelelő referenciateszt a pancreas exokrin funkció meghatározására. Ennek használata javasolt az újabb funkcionális tesztek bevezetéséhez, és a szakértői véleményekben is.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

3.1.2. Állítás

Klinikai kivizsgálás során nem invazív funkcionális tesztet javasolt használni. A székletelasztázteszt megfelelő erre a célra, mivel könnyen kivitelezhető. A C13 lipidki-légzési teszt megfelelő alternatíva lehet.

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: A székletelasztázteszt manapság a leggyakrabban alkalmazott és a legjobb pancreasfunkciós teszt (Németországban). Rendelkezésre áll még a székletzsír-meghatározás, a székletkimotripszin-mérés, a C13-kilégzési tesztek, illetve a szekretinteszt is (2. táblázat).

A szekretin-kolecisztokinin (cerulein) teszt, mint a legpontosabb exokrin pancreasfunkciós teszt, manapság már nem használatos. A betegnek kényelmetlen, a laboratóriumban sok időt és megfelelő szakértelmet igényel, és jelenleg a szekréciót fokozó CCK-analógok sem hozzáférhetőek. Az endoszkópos szekretinteszt megfelelő alternatívát jelenthet (egyre jobban terjed az Amerikai Egyesült Államokban), bár a hosszú idejű (akár 60 perces) endoszkópos vizsgálat korlátozó tényező lehet. Ugyancsak hasznos lehet a szekretin-MRCP-vizsgálat is, ami a morfológiai kép mellett alkalmas a pancreasfunkció megközelítő megítélésére is [1, 2, 15].

3.1.3. Állítás

Pancreasfunkcionális tesztet javasolt végezni a krónikus pancreatitis diagnózisa felállításához.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: 1. Bizonyos esetekben a korai funkcionális vizsgálat alapozza meg a krónikus pancreatitis diagnózist, főleg a jellegtelen morfológiai eltéréssel járó betegekben.

2. A jellegzetes morfológiai eltérésekkel járó esetekben is a klinikai tünetek megbízhatatlanok lehetnek az exokrin funkciót illetően (például steatorrhoea?). Ezen esetekben hasznos lehet a funkcionális tesztek elvégzése.

3. A hasmenések elkülönítésében, az alultápláltság okának felderítésében szerepet játszhat a funkcionális vizsgálat elvégzése [1, 2].

3.1.4. Állítás

Fokozódó vagy újonnan jelentkező tünetek esetén, amelyek pancreaselégtelenség következményei lehetnek, a pancreasfunkciós tesztek megismétlése javasolt, ha a korábbi eredmények nem voltak informatívak.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: A új tünetek megjelenése vagy fokozódása ismert krónikus pancreatitises betegekben bármikor előfordulhat még akkor is, ha a steatorrhoea általában csak

évekkel a kezdeti tünetek után jelentkeznek. Az exokrin pancreasfunkció enyhe romlásának klinikai jelentősége lehet.

3.1.5. Állítás

Diabetesben nagyobb a pancreas exokrin elégtelenség kialakulásának a valószínűsége. Ezért exokrin elégtelenség klinikai tünetei esetén pancreasfunkciós tesztet javasolt végezni.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az 1-es és a 2-es típusú cukorbetegség jelentős része szenved pancreas exokrin elégtelenségben [1, 2]. Ezt az inzulo-acináris tengely elégtelensége [1, 2] mellett az exokrin állomány atrophája [1, 2] is magyarázza. Ezért jellegzetes tünetek esetén pancreasfunkcionális teszt elvégzése szükséges.

4. Képkalkulató diagnosztika

A krónikus pancreatitis diagnózisa klinikai, morfológiai és funkcionális vizsgálatok eredménye alapján születhet meg. A három diagnosztikus pillér és a klinikai tünetek elégtelen összefüggése miatt a fentiek kombinációja szükséges. A hasi ultrahang (UH) tekinthető az alapvető képkalkulató eljárásnak.

4.1.1. Állítás

Az anamnézis és a klinikai vizsgálat után a hasi UH-vizsgálat elvégzése javasolt. Ha a krónikus pancreatitis jelei bizonytalanok, de a klinikai gyanú fennáll, EUS végzése szükséges. Az EUS vezérelte vékonytű-biopszia (FNA) a pancreas fokális elváltozásainak szövettani diagnózist adhatja. A CT, MRI és MRCP kiegészítő diagnosztikus technikák, amennyiben a hasi UH vagy EUS bizonytalan elváltozásokat mutat. MRCP-t kell végezni, amennyiben a pancreas vezetékhálójáról részletesebb információ szükséges.

(GRADE 1/B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A krónikus pancreatitis diagnosztikájában az EUS pontossága a legnagyobb [1, 2, 16]. Az EUS és ERCP összehasonlító vizsgálatai azonos eredményeket hoztak [1, 2]. Egy prospektív tanulmányban az MRCP és ERCP malignus tumorok esetén végzett összehasonlítása során az MRCP érzékenységét 84%-nak, míg az ERCP-ét 70%-nak találták azonos specificitás (94%) mellett. Korai

2. táblázat | A rendelkezésre álló pancreasfunkciós tesztek szenzitivitás/specifititás értékei

Teszt	Enyhe exokrin insufficiencia	Mérsékelt exokrin insufficiencia	Súlyos exokrin insufficiencia	Specifititás	Evidenciaszint
	Szenzitivitás	Szenzitivitás	Szenzitivitás		
Székletelasztáz-1	54%	75%	95%	85% (96%/79%) [2]	1/A, 1/B
Kvalitatív székletzsírteszt	0%	0%	78% [3]	70% [3]	
Kimotripszinaktivitás székletben	<50%	Körülbelül 60%	80–90%	80–90%	1/A, 1/B
¹³ C (kevert triglicerid) -kilégzési teszt	62–100%		90–100%	80–90%	1/B, 2/B

krónikus pancreatitis esetén végzett összehasonlítás során az EUS jobb elkülönítést mutatott az MRCP-nél [1, 2]. A diagnosztikus ERCP-t magasabb morbiditási és mortalitási értéke miatt ne alkalmazzuk [1, 2]!

4.1.2. Állítás

A krónikus pancreatitis képalkotó diagnosztikájában alkalmazott eljárások szenzitivitását és specificitását a 3. táblázat mutatja.

(GRADE 1/B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Nincs összehasonlító prospektív randomizált vizsgálat az EUS, UH és CT diagnosztikus szerepéről krónikus pancreatitisben. Az ERCP, EUS és MRCP prospektív összehasonlító vizsgálatai szerint az EUS meghaladja az ERCP értékét a korai pancreatitis diagnosztikájában [1, 2]. Az UH és az ERCP összehasonlításával az előbbinél 80%-os, az utóbbinál 53%-os diagnosztikus érzékenységet találtak [1, 2]. A szekretines stimulációval végzett komparatív tanulmány az EUS, illetve ERCP vizsgálatok esetében hasonló eredményt mutattak (érzékenység 72% vs. 68%, specificitás 76% vs. 79%) [1, 2]. A diagnosztikus algoritmus szerint krónikus pancreatitis gyanúja esetén hasi UH végzése szükséges, amit negatív esetben EUS-vizsgálat követ. CT-vizsgálat főleg preoperatív tervezés céljából válhat szükségessé [1, 2].

4.1.3. Állítás

A képalkotó vizsgálatok végzése során a Cambridge klasszifikáció az irányadó.

(GRADE 1/B, teljes egyetértés)

ERCP

Cambridge 0: Nincs kóros eltérés a pancreas-vezetékrendszeren.

Cambridge 1: Kevesebb mint 3 kóros oldalág, a főág szabályos.

Cambridge 2: Több mint 3 kóros oldalág, a főág szabályos.

Cambridge 3: 3 vagy több kóros mellékág plusz kóros főág.

Cambridge 4: Mint a 3-ban, plusz cysta, vezetékkő, strictura, érintett környező szövetek.

Transabdominalis ultrahangvizsgálat

Cambridge 0: Normális szerv, vezeték <2 mm, szabályos kontúr.

3. táblázat | Képalkotó vizsgálatok érzékenysége és specificitása [1, 2]

Vizsgálat	Szenzitivitás	Specificitás	Evidenciaszint
CT	n.a.	n.a.	2/B
ERCP	70–80%	80–100%	2/A
MRCP	88%	98%	2/B
UH	60–81%	70–97%	2/A
EUS	80–100%	80–100%	2/A

Cambridge 1: Echodenz mirigykontúr, megnagyobbodott mirigy (másfélszeresig), vezeték <3 mm, lobularis megjelenés.

Cambridge 2: Kontúregyenetlenségek, szabálytalan, echodenz pancreasvezeték >3 mm, lobularis szerkezet, echodenz septumok.

Cambridge 3: Mint 2, plusz cysták, gócos meszesedések.

Cambridge 4: Mint 3, plusz vezetékkövek, vezeték-elzáródás, tumoros kiszélesedés a mirigyen, lépvénatrombózis.

Endoszkópos ultrahang (EUS)

Cambridge 0: Eltérés nincs.

Cambridge 1: Lobularis lépesmészszervezet-vezeték <3 mm.

Cambridge 2: Hiperechogén vezeték, gócok, illetve kontúr, vezeték <3 mm.

Cambridge 3: Lobularis lépesmészszervezet, szeptált, hiperechogén gócok, vezeték >3 mm, szabálytalan vezeték, nincs vezetékkő.

Cambridge 4: Mint 3, plusz meszesedések, vezetékkövek, ciszták.

CT/MRCP

Cambridge 0: Eltérés nélkül.

Cambridge 1: Jelen módszerekkel nem állapítható meg CT/MRCP-n.

Cambridge 2: 2 vagy több az alábbiak közül:

- pancreasvezeték 2–4 mm között a pancreastestben;
- enyhe pancreaskiszélesedés;
- heterogén parenchymastrukturúra;
- kis cystás elváltozások (<10 mm);
- vezetékirregularitások;
- kóros oldalágak (>3).

Cambridge 3: Valamennyi 2 mellett kóros fővezeték (>4 mm).

Cambridge 4: A 2 vagy 3-ból egyik eltérés mellett egy vagy több az alábbiakból:

- cystás szerkezet >10 mm;
- parenchymameszesedések;
- vezetékeltérő akadály (meszesedés);
- vezeték-elzáródás (strictura);
- fővezeték-irregularitások.

Megjegyzés: A krónikus pancreatitis súlyossági megítélésének gold standardja ez idáig az ERCP-vizsgálat Cambridge-beosztásán alapult [1, 2]. Ma az újabb képalkotók eredményeinek Cambridge-osztályozáshoz történő adaptációja képezi a felnőttkori krónikus pancreatitis megfelelő diagnosztikáját. A vezetékrendszer ábrázolása miatt az MRCP során is alkalmazhatjuk a Cambridge-klasszifikációt [1, 2].

Az ERCP-vizsgálatot a vezetékrendszer megítélésére ma is használjuk, leginkább endoszkópos intervenciók céljával. A diagnosztikában helyette leggyakrabban a nem invazív képalkotók (UH, CT, MRCP, EUS) használatosak, amelyek közel azonos értékűek krónikus

pancreatitis gyanúja esetén [1, 2]. Rendelkezünk randomizált komparatív tanulmánnyal az ERCP és az EUS, illetve az MRCP összevetéséről [1, 2].

A pancreatitis korai elváltozásai csak EUS segítségével észlelhetők. Az EUS meghaladja az MRCP érzékenységét is a diagnosztikában, amennyiben a betegség több mint 4 kritériuma fennáll [1, 2].

4.1.4. Állítás

Jelenleg az elasztográfia nem ajánlott a krónikus pancreatitis diagnosztikájában.

(Evidenciaszint 4, ajánlási szint C, erős konszenzus)

A gócos eltérések elkülönítő diagnosztikájában azonban hasznos lehet.

(GRADE 2/C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Jelenleg csak monocentrumos vizsgálati eredmények ismeretesek [2]. Két vizsgálat szerint az elasztográfia képes differenciálni a malignus és benignus fokális laesiók között [1, 2]. Más eredmények azt mutatják, hogy az elasztográfiának nincs jelentősége a krónikus pancreatitis diagnosztikájában. Jelenleg úgy látszik, hogy a rendelkezésünkre álló adatok nem teszik lehetővé a módszer értékének pontos meghatározását. Talán az autoimmun pancreatitis felderítésében lehet szerepe a módszernek [1, 2].

A krónikus pancreatitis morfológiai eltérések alapján végzett osztályozási lehetőségei:

Manchester-klasszifikáció [1, 2]

Enyhe KP: ERP, CT, UH, EUS – krónikus pancreatitis jelei, nincs peripancreaticus komplikáció, endokrin és exokrin funkció megtartott, hasi fájdalom, nincs rendszeres fájdalomcsillapítás.

Mérsékelt KP: ERP, MR, CT, UH, EUS – krónikus pancreatitis jelei, fájdalomcsillapítás mellett is fájdalom, kóros exokrin és endokrin funkció.

Súlyos KP: Mint mérsékelt esetben, plusz epeúti strictura, portalis hypertensio, duodenumstenosis, exokrin és endokrin elégtelenség.

ABC-rendszer [1, 2]

A szint: Fájdalom, pozitív UH, ERP, MR, EUS, nincs exokrin-endokrin eltérés.

B szint: Fájdalom, pozitív képalkotók, nincs exokrin-endokrin eltérés, komplikációk: CBD, duodenumobstrukció, pseudocysta, fistula, de endokrin és exokrin eltérés nélkül.

C szint: Fájdalom, pozitív képalkotók, exokrin (C1) vagy endokrin (C2) diszfunkció, komplikációkkal vagy a nélkül.

Rosemont-klasszifikáció (EUS) [1, 2]

Parenchymaelváltozások (hiperechogén gócek árnyékkal vagy a nélkül, lépesmészzerű lebenyezettség, cysták stb.) mellett vezetékeltérések (kövesség, irregularitás, tágult oldalágak, megvastagodott vezetékfal). Prospektív vizsgálat szerint az EUS érzékenyebb az MRP-nél 100% specificitás mellett, ha legalább 4 kritérium megtalálható [1, 2].

M-ANNHEIM-osztályozás [1, 2]

Az osztályozás a fájdalom, fájdalomcsillapítás, műtét szükségessége, exokrin-endokrin elégtelenség, morfológia, mint Cambridge-kritériumok és komplikációk képalkotók (UH, CT, MR, EUS) alapján történik.

Megjegyzés: A Manchester-osztályozás következetesen kombinálja a krónikus pancreatitis klinikai adatait a képalkotókkal, e szerint osztályoz [1, 2]. Ebben a rendszerben az osztályozás alapja az endokrin és exokrin elégtelenség és a komplikációk jelenléte. Az ABC-rendszer minden stádiumban pozitív képalkotót tesz szükségessé, és döntőnek itt is a komplikációk ténye és az exokrin/endokrin állapot számít [1, 2]. A Rosemont-rendszer az EUS-kritériumok szerint szelektál, amelyeket a hisztopatológiai eltérésekkel is alátámasztottak [1, 2]. Ugyanakkor klinikai szempontokat ez a szisztéma nem vesz figyelembe. Az M-ANNHEIM-osztályozásban az etiológia is szerepet kap [1, 2]. Valamennyi rendszert a későbbiekben prospektív randomizált tanulmányban szükséges értékelni.

A képalkotó vizsgálat kiválasztása a szövődmény várható jellege alapján történik.

Nekrózis

A kontraszttal növelt ultrahang (CEUS) a kontraszttal növelt CT-hez (CECT) hasonló mértékben képes a nekrosis kimutatására. Ennek beszűkült vesefunkció esetén van leginkább jelentősége. Ugyanakkor a CECT során alkalmazott Balthazar-score CEUS esetében nem áll rendelkezésre [1, 2]. UH és CT vezérelte vékonytű-biopszia fertőzött nekrosis esetén követheti a vizsgálatot. Az MR szintén alkalmas lehet nekrosis kimutatására [1, 2].

Pseudocysta

A pseudocysta kimutatása UH segítségével a legegyszerűbb [1, 2, 17]. A tipikus cystától eltérő jellemzők esetén egyéb cysticus képletek (cystadenoma, cysticus neoplasma) jöhetnek szóba. Ilyenkor EUS, MR, MRCP, illetve FNA, cystabennék-analízis (citológia, CEA) segíthet az elkülönítésben. Összehasonlító irodalmi adat nem áll rendelkezésre.

Pseudoaneurysma

Ultrahangvizsgálat, illetve Doppler-UH szükséges a cysta és a benne folyó áramlás kimutatására. Ez kötelezően elvégzendő minden más intervenciót megelőzően.

A CT-angiográfia és az MR-angiográfia képesek a pseudoaneurysma azonosítására. Nincs a kettőt összehasonlító vizsgálat az irodalomban.

Carcinoma

A krónikus pancreatitis, illetve pancreascarcinoma okozta gócos eltérések elkülönítésében az UH és EUS korlá-

tozott értékkel bírnak. Ilyenkor az EUS-FNA szükséges, amelynek érzékenysége a 85%-ot is elérheti, jó specifikitás mellett [1, 2]. Mivel a fals negatív érték 5–10% is lehet, operábilis esetekben sebészi beavatkozás javasolt, akár biopszia nélkül is [1, 2]. Az MR/MRCP kombináció érzékenysége 93%, a specifikitása 75% volt a krónikus pancreatitis és a pancreastumor elkülönítésében [1, 2].

Megjegyzés: Újabb tanulmányok a CEUS, illetve az EUS szerepével kapcsolatban azt mutatták, hogy a nekrozis és a pancreascarcinoma egyaránt demarkált hipoperfundált gócos laesióként jelenik meg [1, 2]. Akut pancreatitis esetén az elkülönítés egyszerűbb, krónikus pancreatitisben azonban a képlet nekrozis és tumor egyaránt lehet. Az elkülönítésben EUS-FNA segíthet [1, 2].

4.1.5. Állítás

Vékonytű-aspirációs citológia/hisztológia javasolt az autoimmun pancreatitis és egyéb pancreasbetegségek elkülönítéséhez.

(GRADE 1/B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Az autoimmun pancreatitis betegek 40%-ában gócos eltérés észlelhető. Az EUS FNA-val kombinálva 95%-os diagnosztikus pontosságú a 10 mm-nél kisebb laesiókra és 100%-os a 3 cm-nél nagyobb elváltozásokra. A HiSOR-kritériumok alapján a hisztológia a gold standard az AIP diagnosztikájában [1, 2].

4.1.6. Állítás

Amennyiben az EUS és az MR/MRCP elvégezhető, az ERP mint elsődleges diagnosztikus vizsgálat nem javasolt. Egyéni esetekben lehet kivétel. Autoimmun pancreatitis gyanújában az ERP alkalmazható lehet.

(GRADE 2/C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Az EUS és az MRCP is alkalmas a krónikus pancreatitis diagnózisának felállítására. Az ERP a post-ERCP-s pancreatitis (3,5%) és egyéb szövődmények miatt rutindiagnosztikus céllal nem javasolt. A post-ERCP-s pancreatitis általában enyhe lefolyású, de az esetek körülbelül 10%-a súlyos, akár fatális kimenetelű is lehet.

Az autoimmun pancreatitis elkülönítő diagnosztikáját az AIP-guideline-ban tárgyaljuk részletesen [1, 2].

5. Akut epizódok kezelése

A krónikus pancreatitis természetes lefolyása során jelentkező akut epizódok diagnosztikája és kezelése meg egyezik az akut pancreatitis során alkalmazott elvekkel és gyakorlattal. Részletes tárgyalását lásd az Akut pancreatitis ajánlásban!

6. Intervenciós vagy sebészi kezelés indikációi

A krónikus pancreatitis legfontosabb tünete az övszerű hasi fájdalom, amely fogyással, steatorrhoéával, diabetezzel járhat együtt. Oki terápia hiányában a kezelés gyakorta a tünetek csökkentését célozza enzimpótló kezelés, fájdalomcsillapítás és az endokrin elégtelenség ke-

zelése formájában. Az esetek 30–60%-ában szövődmények jelentkeznek epeúti strictura, gyulladásoz massza térfoglalása, pseudocysta, pancreasvezeték-kövesség képeiben, amelyek intervenciós vagy sebészi kezelést igényelhetnek.

6.1.1. Állítás

Intervenciós vagy sebészi kezelés javasolt analgetikumot igénylő folyamatos fájdalom esetén.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: A krónikus pancreatitis okozta fájdalom endoszkópos és sebészi módszerekkel egyaránt hatékonyan kezelhető (GRADE 2/B, 3/B) [1, 2]. A hosszú távú fájdalomcsökkentés terén a sebészi módszer hatékonyabb, ugyanakkor nagyobb mortalitással és alacsonyabb morbiditással jár. 25 tanulmány foglalkozik a két módszer összehasonlításával, illetve az ESWL, a sebészi módszerek és a drenázspedúrák értékelésével. Két tanulmány hasonlítja össze az endoszkópos és sebészi módszereket (GRADE 1/B) [1, 2, 18]. Mindkét tanulmány a sebészi kezelés hosszú távú előnyét igazolja.

6.1.2. Állítás

Reszekábilis pancreascarcinoma gyanúja esetén az arra alkalmas állapotú betegnél sebészi beavatkozás szükséges.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Pancreas térfoglaló folyamat gyanúja esetén, ha a pancreascarcinoma lehetősége nem zárható ki, műtét szükséges. Műtét nélkül a pancreascarcinomás beteg várható élettartama kevesebb, mint egy év, sikeres műtét esetén az ötéves túlélés 20–25% (GRADE 1/A) [19].

6.1.3. Állítás

Az exokrin pancreaselégtelenség, mint a krónikus pancreatitis egyedüli tünete, nem képezi intervenciós vagy sebészi kezelés indikációját.

(GRADE 1/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: Mivel a pancreas exokrin insufficiencia gyógyszerekkel általában megfelelően kezelhető, illetve nincs megbízható tanulmány az intervenciós endoszkópos és sebészi kezelés hosszú távú kedvező hatásáról, ezek a beavatkozások nem javasoltak [1, 2].

6.1.4. Állítás

Endokrin pancreaselégtelenség, mint a krónikus pancreatitis egyedüli tünete, nem képezi intervenciós vagy sebészi kezelés indikációját.

(GRADE 1/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: Esetismertetésekkel rendelkezünk az endokrin funkció javulásáról pancreascarcinoma reszekcióját követően. Nem ismert a krónikus pancreatitis sebészi kezelését követő kedvező metabolikus/endokrin hatást mutató randomizált klinikai vizsgálat [1, 2].

(Evidenciaszint 4, klinikai konszenzus)

6.1.5. Állítás

Tartós klinikai tüneteket okozó gyomorkimeneti vagy duodenumobstrukcióval járó krónikus pancreatitis miatt sebészi vagy intervenció megoldást javasolt választani.

(GRADE 1/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: Nem ismeretes összehasonlító tanulmány arról, hogy a sebészi reszekció vagy bypass, esetleg az endoszkópos öntáguló fémstent felhelyezése jár-e kedvezőbb hatással [1, 2].

6.1.6. Állítás

Panaszokat okozó pseudocystákat kezelni szükséges. A szimptomatikus pseudocysták endoszkópos vagy sebészi kezelése független a pseudocysta méretétől.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Endoszkópos vagy sebészi kezelést kell végezni komplikációkat (gyomorkimenet obstrukciója, vérzés, fájdalom, cholestasis vagy érelzáródás) okozó pseudocysta esetén. A sebészi és endoszkópos kezelés sikerességében és szövődményarányában nincs jelentős különbség [20].

6.1.7. Állítás

Epeelfolyási zavart okozó krónikus pancreatitis esetén endoszkópos vizsgálatot javasolt végezni az epeelfolyás biztosítására az epeút tágításával és stentimplantációval. Ha a cholestasis az átmeneti endoszkópos kezelés után is fennáll, sebészi reszekció javasolt.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: A stentterápiával kezelt epeúti obstrukcióval járó krónikus pancreatitis betegek retrospektív analízise 45 hónapos átlagos követési idő során nem mutatott hosszan tartó, egy év feletti hatást [1, 2]. A meszesedéssel járó krónikus pancreatitis betegekben epeúti obstrukció miatti stentkezelés még rosszabb hosszú távú eredménnyel járt [21].

7. A krónikus pancreatitis endoszkópos és intervenció kezelése

A krónikus pancreatitis betegek 30–60%-a intervencióra szorul a betegség lefolyása során. A betegek mintegy 30%-ában a konzervatív kezelés kiegészítve terápiás endoszkópos beavatkozással, elegendőnek bizonyul. Az esetek 10–40%-ában a betegség a közös epevezeték érinti, ami szintén beavatkozást igényel. További komplikáció lehet a pancreasvezeték stenosisa, amelynek endoszkópos stenttel történő kezelése, illetve ennek jótékony hatása nem bizonyított. Nem áll rendelkezésre prospektív kontrollált tanulmány a kérdés megválaszolására. Ismeretes viszont közlés, ami a pancreasstent káros lokális hatását igazolja. A pancreasvezeték-kövességgel járó krónikus pancreatitis további endoszkópos/intervenció kezelése az ESWL. 1989, az ESWL bevezetése előtt a sebészi megoldás volt az egyedüli opció az endoszkóposan nem megoldható pancreasvezeték-kövességben. Számos közlemény vizsgálja az ESWL

hatékonyágát. A pancreaspseudocysták kezelésére sebészi és endoszkópos lehetőségek állnak rendelkezésre.

7.1. Pseudocysták kezelése krónikus pancreatitisben

A pseudocysta akut és krónikus pancreatitis következménye egyaránt lehet, krónikus pancreatitisben prevalenciája 20–40% [1, 2]. Leggyakrabban alkoholos krónikus pancreatitisben észleljük (70–80%) [1, 2], idiopathiás krónikus pancreatitisben 6–16%, míg biliaris pancreatitisben 6–8%-ban fordul elő [1, 2]. Az akut pancreatitist követő első 6 hétben a pseudocysták mintegy 40%-a spontán megoldódik, míg 20%-uk szövődménnyel jár (infekció, ruptura, perzisztáló pancreatitis). Ilyenkor intervenció szükséges. Az 5 cm-nél nagyobb pseudocysta gyakorta okoz szövődményt. A panaszt okozó elváltozás beavatkozást igényel, ami percutan, endoszkópos és sebészi lehet. Mivel a beavatkozások eredménye, sikeressége és a visszatérés gyakorisága hasonló, az endoszkópos beavatkozást kell választani, ami a beteg számára a legkedvezőbb [17].

7.1.1. Állítás

A szövődményes pancreaspseudocysta kezelésére intervenció vagy sebészi beavatkozást javasolt végezni.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: A fájdalommal járó pancreaspseudocysták kezelésére vonatkozó irodalom szegényes, nincs randomizált tanulmány a kérdéssel. Az adatok nagy része retrospektív esetismertetés [1, 2]. Három szisztematikus review [1, 2, 17] alapján percutan, endoszkópos és sebészi technikával is – természetesen a konzervatív kezelés mellett – elérhető volt a fájdalom csökkenése (80%-ban); a módszerek között érdemi különbség nem volt. A szövődményes pseudocysták kezeléséről még kevesebb adekvát tanulmány áll rendelkezésre. Cholestasis esetén beavatkozás szükséges, cystaleszívás, illetve endoszkópos stentfelhelyezés (lásd a 7.2., 7.3. fejezeteket!). További lehetőségeket a szövődmények kezelésére az alábbiakban ismertetünk.

7.1.2. Állítás

Tüneteket okozó pancreaspseudocysta bevezető kezelése az endoszkópos drenázs, kiújulása esetén pedig a sebészi szájaztatás.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

7.1.3. Állítás

Az endoszkópos és sebészi pseudocystaszájaztatás közötti döntést a pseudocysta helyzete és egyéb kiegészítő patomorfológiai jellemzői határozzák meg.

(GRADE 1/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: A pancreaspseudocysták endoszkópos kezelése kevesebb komplikációval fenyeget, mint a sebészi kezelés. Nem mindegyik pseudocysta alkalmas endoszkópos kezelésre.

7.1.4. Állítás

A panaszt nem okozó azon pseudocystákat, amelyek átmérője eléri vagy meghaladja az 5 cm-t, és amelyek nem oldódnak meg 6 hét alatt, kezelni javasolt.

(GRADE 1B, erős egyetértés)

Megjegyzés: A több mint 5 mm-es kötőszövetes fallal körülvett pancreaspseudocysták különösen alkalmasak endoszkópos vagy sebészi terápiára. Egy irodalmi adat szerint a 4 cm-nél kisebb cysta jó prognosztikus jele a spontán megoldódásnak [22], míg az 5 cm feletti cysták 41%-a lokalizációtól függően komplikációra (ruptura, sárgaság, infekció, vérzés) hajlamosít [23].

7.1.5. Állítás

A pseudocysta drenázsa történhet transgastricus, transduodenalis és transpapillaris úton egyaránt. A percutan drenázs is lehetséges, ami külső fistulaképződés veszélyével jár, és a beteg számára megterhelőbb.

(GRADE 2/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: A pseudocystadrenázs kivitelezésének endoszkópos metodikái közül az EUS látszik a legbiztonságosabb vizsgálatnak. Meg kell határozni a cysta helye és nagysága mellett a környező erek helyzetét is. Nincs összehasonlító tanulmány a transgastricus és transduodenalis megközelítés eredményességéről. A percutan drenázs a fistulaképződés veszélye mellett a beteg életminőségét is rontja. Így az endoszkópos transmuralis megközelítés javasolt [17].

7.1.6. Állítás

A benyomatot nem okozó pseudocysták transmuralis drenázsát endoszkópos ultrahangvezérléssel javasolt végezni.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az EUS egyaránt képes a pseudocysta helyzetének, méretének, a cysta falvastagságának és a környező erek helyzetének meghatározására, így lehetővé teszi a punkció helyének pontos meghatározását, csökkenti a szövődmények esélyét. Ezért a transmuralis pseudocystadrenázst endoszkópos ultrahangvezérléssel javasolt végezni [1, 2]. Ugyanakkor az ultrahangvezérléssel és a nélkül végzett transmuralis drenázs szövődményaránya hasonló [24]. Az 1126 beteg adatait feldolgozó vizsgálat szerint a transmuralis drenázs sikeressége 79%, sőt a legújabb tanulmány már 85% feletti sikerrátáról számol be. Ez megegyezik a sebészi beavatkozás eredményével. A mortalitás 0,2%, a cysta-visszatelődés 7,6%, a komplikációrata pedig 12,8% volt [17].

7.1.7. Állítás

A pseudocysta diagnosztikus vékonytű-aspirációját fertőzés, illetve neoplasma gyanúja esetén el lehet végezni.

(GRADE 2/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: Vékonytű-aspiráció és tenyésztés alapján fertőzött cysta esetén drenázs szükséges. Sebészi beavatkozás malignitás gyanúja esetén indokolt. A diagnosztikus cysta-FNA legegyszerűbb EUS során, ami segít a pseudocysta és a cysticus tumor elkülönítésében. Amennyiben

nyílen a mintában mért CEA >192 ng/ml, az amiláz változó, főleg alacsony, a folyadék viszkozitása magas, illetve mucint és epithelsejtet tartalmaz, mucinosus neoplasma valószínűsíthető. Ez általában mucinosus cysticus neoplasma, ami nőkben gyakoribb 30–50 éves kor között, főképp a pancreasfarokban fordul elő, és fali nódulusokat tartalmaz a képkalkotókon. Típusos a tojáshejszerű meszesedés is. Mivel az elváltozás potenciálisan malignus, sebészi reszekció mérlegelendő. Az IPMN praecancerosus laesionak tekintendő, fő- és oldalági típusa különíthető el. A főági típus esetén reszekció szükséges, mivel 8 éven belül 52–92%-ban carcinoma kifejlődése várható. Az oldalági típusban ez csak 6–46%-ban következik be [1, 2], függően a nódulus méretétől. A 3 cm-nél nagyobb oldalági góccok esetén is műtét szükséges, a kisebb laesiókat szorosan (6 havonta) ellenőrizük. Az IPMN többgócú is lehet, ilyenkor általában agresszívebb a lefolyása [1, 2]. A serosus cystadenoma nem malignizálódik.

7.1.8. Állítás

Malignus cysticus laesio gyanúja esetén sebészi beavatkozás javasolt.

(GRADE 1/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: A hasi CT-vizsgálatok mitegy 1%-ban véletlenül fedeznek fel cystát a pancreasban [1, 2]. Ezek kétharmada pancreaspseudocysta. A krónikus pancreatitisben a pseudocystaprevalencia 20–40%. A nem pseudocysták cysticus neoplazmák lehetnek, amelyek 30%-a benignus serosus cystadenoma, 45%-a mucinosus cysticus neoplasma, és 25%-a IPMN. Ezek elkülönítése gyakran nehéz feladat, ezzel a pancreastumorok fejezetben foglalkozunk.

Neoplasia gyanúja esetén sürgős sebészi beavatkozás szükséges, mivel az 5 éves túlélés a malignus cysticus tumorok esetén sikeres reszekciót követően 60% felett van [1, 2, 17].

7.1.9. Állítás

A pancreasvezeték ábrázolása endoszkópos vagy sebészi beavatkozás előtt szükséges lehet.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az endoszkópos pseudocystaszájaztatás előtt végzett ERCP szükségességének megítélése nem egyértelmű. Egyrészt a pseudocysta transpapillarisán végzett drenálása endoszkópos stent segítségével a leginkább „fiziológiásnak” tűnő eljárás. Az irodalom szerint a pseudocysták 22–57%-a kommunikál a vezetékkel [1, 2], ez esetben a külső drenázs krónikus sipolyképződés veszélyével jár. A transmuralis drenázs előtti ERP fontos lehet az esetleges vezetékruptura (8% nekrotizáló pancreatitis után) felderítése miatt. A transmuralis drenázs hosszú távú sikeressége fel nem derített vezetékrupturával sokkal kedvezőlenebb. Másrészt a transpapillaris drenázs sikerrátája csak körülbelül 60%. Az ERP minden esetben pancreatitiskockázattal jár, míg a transmuralis pseudocystadrenázs nem, és az egyéb komplikációk is

igen ritkán fordulnak elő [1, 2, 17]. Antibiotikumprofilaxis nem látszik szükségesnek, bár a pseudocysta fertőződése vezetékkel kommunikáló esetekben a fertőzött kontrasztanyag miatt előfordulhat [1, 2].

7.1.10. Állítás

Jelentős vezetékeltérésekkel, főleg pancreasvezeték-kövességgel járó pancreaspseudocysta kezelése csak az általános kezelési koncepció részének tekinthető.

(GRADE 2/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Pancreasvezeték-eltérésekkel, főleg kövességgel járó krónikus pancreatitis esetén a pseudocysta kezelése csak relatíve indikált, mivel ezekben az esetekben a cysta spontán visszafejlődése csak 10–26% az állandó gyulladásos irritáció miatt [1, 2, 17].

7.1.11. Állítás

A pancreasvezeték-obstrukció kezelése szükséges pancreaspseudocysta, praestenoticus vezetéktágulat vagy fistulaképződés esetén.

(GRADE 1/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: A pancreasvezeték obstrukciója szerepet játszik a pseudocysta fenntartásában, mivel akadályozza a pancreasnedv-elfolyást, ezért kezelése javasolt.

7.1.12. Állítás

A krónikus pancreatitishez társuló vascularis pseudoaneurysmákat kezelni szükséges.

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: Nincs tanulmány, amely a betegségben a varakozás és a kezelés hatását hasonlítaná össze. Nem ismert a kezelés optimális időpontjának megválasztása sem. Intervenciós radiológiai vagy sebészi kezelési lehetőségek ismeretese a klinikai gyakorlatban.

7.1.13. Állítás

Vérző pseudoaneurysma kezelésében az angiográfiás embolisatio az első választandó eljárás.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: Erről a kérdésről rendelkezünk szisztematikus áttekintéssel [1, 2]. A tanulmányban az angiográfiás kezelés 66%-ban járt sikerrel, kevesebb volt a szövődmény, mint a sebészi kezelés során, és rövidebb volt a kórházi tartózkodás időtartama. Műtétet akkor érdemes végezni, ha ezzel a jó általános állapotú betegben a krónikus pancreatitis egyéb szövődménye is elhárítható.

7.2. A pancreasvezeték-eltérések és -kövesség kezelése krónikus pancreatitis betegekben

Krónikus pancreatitis betegekben a pancreasvezeték nyomása emelkedett, függetlenül az etiológiától és a vezeték tágasságától [1, 2]. A pancreatogen fájdalom ennek tudható be, mivel a vezetékben és az interstitiumban is emelkedő nyomás ischaemiát indukál. A betegség endoszkópos és sebészi dekompressziós kezelésének célja ezért az obstrukció megszüntetése, a pancreasnedv-elfolyás biztosítása. Az endoszkópos technika lényege a

sphincterotomia, tágítás, ESWL és stentimplantáció, ami megelőzheti a sebészi beavatkozást. Az endoszkópos technika alacsonyabb morbiditással és mortalitással jár, és nem rontja az általában később sorra kerülő sebészi (reszekciós vagy drenázs) beavatkozás eredményét.

7.2.1. Állítás

A pancreasvezeték-kövesség, ami a pancreasnedv-kifolyás akadályoztatása miatt fájdalommal jár, visszatérő recidívákat okoz, fenntartja a pseudocystát vagy fistulát, és egyéb szövődményeket is okoz, endoszkóposan és műtéti úton is kezelhető.

(GRADE 2/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: A pancreasvezeték-kövesség szövődménye és nem oka a krónikus pancreatitisnek. A kő akadályozza a nedv kifolyását a pancreasból, pseudocystát és fistulát válthat ki, fájdalmat generál és recidívákat okozhat, ezért eltávolítása szükséges. Nincs azonban irodalmi adat a kőeltávolítás, illetve egyéb (ál)műtét összehasonlításáról.

Esetismertetések és egy metaanalízis azt mutatják, hogy csökken a fájdalom a pancreaskő eltávolítását követően. Randomizált tanulmány nem ismert. Endoszkópos kezelésre elsősorban a szoliter, proximalis helyzetű kő alkalmas, a distalis kövek eltávolításában a műtét játszik vezető szerepet.

Két tanulmányban az endoszkópos és sebészi (drenázs) beavatkozás összevetésében a műtét hosszabb távon csökkentette a hasi fájdalmat [1, 2].

7.2.2. Állítás

A pancreasvezeték-obstrukció, ami a pancreasnedv-kifolyás akadályoztatása miatt fájdalommal jár, visszatérő recidívákat okoz, fenntartja a pseudocystát vagy fistulát, és egyéb szövődményeket is okoz, endoszkópos tágítással és stentfelvezetéssel kezelhető.

(GRADE 3/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az endoszkópos kezelés során végzett vezeték-tágítás és stentfelvezetés elvégezhető vezetékobstrukció esetén. Az irodalomban azonban nincs adat a stentelés, illetve egyéb beavatkozások összevetéséről. Egy prospektív, nem randomizált tanulmányban nem operálható betegekben gyors javulást észleltek pancreas-stent-felvezetést követően, jöllehet, gyakran volt szükség további beavatkozásokra [1, 2]. Közlemény szól a pancreasstent kiváltotta vezetékeltérésekről (strictura, fibrosis) is [1, 2]. Az obstrukció eltávolítása a pancreasvezeték-ből rövid távon csökkentette a fájdalmat. A sikerráta 37–94% között volt. A legnagyobb tanulmányban több mint 1000 betegben 84%-ban tartós fájdalomcsökkenés volt elérhető, bár 1 év után az esetek 79%-ában, 2 év után 97%-ában kellett megismételni a beavatkozást [1, 2].

7.2.3. Állítás

Endoszkópos stentfelvezetésre akkor lehet szükség, ha a pancreasvezeték-kövesség vagy -obstrukció a papilla kö-

zelében akadályozza a kifolyást. A stentkezelés időtartamáról nincs általánosan elfogadott ajánlás.

(GRADE 3/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: A pancreasvezeték benignus szűkülete kialakulhat kövesség miatt vagy akut gyulladás során egyaránt [1, 2]. Az irodalomban a stentfelhelyezés sikeres volt az esetek több mint 90%-ában, és az esetek 66%-ában csökkentek a tünetek a 8–39 hónapos követés alatt [1, 2]. Összességében azok a betegek javultak leginkább, akikben a kő vagy obstrukció fistulát, pseudocystát tartott fent, illetve recidívákat okozott. Az endoszkópos kőeltávolítás és pancreasstent-felvezetés hatékonynak bizonyult a tág vezetékkel és fájdalommal járó esetekben is [1, 2]. A beavatkozás későbbre tolhatta a műtétet. Két randomizált, kontrollált tanulmányban a pancreaticojejunostomia jobb eredményt hozott a fájdalom csökkentésében [1, 2]. Az endoszkópos stentelés csökkentette (32%) vagy megszüntette (65%) a fájdalmat, míg a műtéti kezelés eredményei 75% és 86% voltak. A stentkezelés időtartamáról nincs megbízható adatunk [1, 2]. Néha-nyan egy évnél hosszabb, 3 havonta cserélt stent kezelést javasolnak.

7.2.4. Állítás

A pancreasvezeték-kövesség, ami a pancreasnedv-kifolyás akadályoztatása miatt fájdalmat okoz, visszatérő recidívákkal jár, pseudocystát vagy fistulát tart fent, és egyéb szövődményekkel is jár, ESWL alkalmazásával kezelhető.

Egyre több adat bizonyítja, hogy a pancreasvezeték-kövek és -törmelékek ESWL-t követő endoszkópos eltávolítása nem lényeges a beavatkozás sikere szempontjából. Nem igazolt az ESWL-kezelés hatékonysága a diffúz meszesedés okozta fájdalom csillapításában.

(GRADE 2/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: ESWL-t alkalmazhatunk pancreasvezeték-kezelő kövek eltávolítására. Egy metaanalízis azt mutatja, hogy az ESWL-kezeléssel csökkenthető a fájdalom, bár az eredmények heterogének [1, 2]. A metaanalízist alkotó valamennyi tanulmányból hiányoznak a kezeletlen kontrollok. Egy tanulmány jobb eredményt mutatott, ha az ESWL-t követően azonnal endoszkópos kőeltávolítás is történt, mintha csak ESWL [1, 2]. Számos tanulmány ismert, amelyek az ESWL-t vagy az endoszkópos beavatkozást önmagában is jó hatásúnak írja le a kövesség okozta fájdalom csillapításában. Egy randomizált, kontrollált vizsgálatban az ESWL-t követő endoszkópos kőextrakciónak nem volt hatása a fájdalomra 2 év után [1, 2].

Néhány esetben mind az endoszkópos, mind pedig az ESWL-kezelés önmagában is jó fájdalomcsillapító hatást mutatott [1, 2].

7.3. A krónikus pancreatitis okozta epeúti obstrukció endoszkópos kezelése

A krónikus pancreatitis esetek 10–44,6%-a okoz beavatkozást igénylő epeúti obstrukciót. Ilyen a jelentős

cholestasis, visszatérő cholangitises epizódok, a másodlagos biliaris cirrhosis prevenciója és a fájdalom okának felderítése (KP vagy CBD-osztruktúrá). Számos tanulmány foglalkozik az epeúti endoszkópos drenázs hatékonyságával és ár-érték összefüggésével. Mivel az endoszkópos kezelés csak az esetek egyharmadában hoz tartós eredményt, ezért hézagpótló, időleges kezelésnek tekinthető szepszikus betegek kezelésében, inoperábilis esetekben, vagy azokban, akik nem akarják a műtéti kezelést. Elvileg a beavatkozás után cholangitis alakulhat ki, de a profilaktikus antibiotikus és UDCA-kezelés nem bizonyult hatékonynak a különböző tanulmányokban [1, 2]. Általános szövődmény a stentelzáródás, baktériumkolonizációval [1, 2].

7.3.1. Állítás

Ha a krónikus pancreatitis distalis epeúti obstrukciót okoz következményes cholangitisszel, gyors endoszkópos drenázsra van szükség.

(GRADE 2/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: Hiányoznak az epeúti obstrukció endoszkópos kezelését és az obszervációt összehasonlító klinikai tanulmányok. Az epeúti obstrukció kiváltotta cholangitis kezelésének szükségességét klinikai gyakorlat igazolja.

7.3.2. Állítás

Amennyiben a krónikus pancreatitis distalis epeúti szűkület révén cholestasist, illetve sárgaságot okoz, sebészi beavatkozásra vagy endoszkópos stentterápiára van szükség. Ha a pancreasban meszesedés van, a sebészi megoldás preferálandó.

(GRADE 2/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: Nincs hozzáférhető irodalmi adat a mechanikus cholestasis aktív kezelésének és a várakozásnak az összehasonlításáról. Az aktív kezelés hatását a klinikai gyakorlat indokolja. A cholestasis endoszkópos megoldásának révén csak a betegek egyharmadában tartósabb a kezelés sikere, mint 12 hónap. A meszesedéssel járó esetek endoszkópos stenttel történő kezelése kapcsán egy prospektív tanulmány még rosszabb eredményekről számol be (hosszú távú eredmény 9%-ban) [1, 2]. Ilyenkor tehát sebészi megoldás szükséges. Ugyancsak műtét szükséges, ha a stentelés egy évet meghaladóan válik szükségessé az obstrukció ismétlődése miatt.

7.3.3. Állítás

Endoszkópos megoldás esetén ajánlott a distalis epeúti obstrukció többszörös stentfelvezetéssel végzett kezelése.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: A többszörös műanyag stentek felvezetése krónikus pancreatitis okozta epeúti szűkület kezelésére kedvezőbb a szoliter műanyag stenttel végzett kezelésnél. Egy prospektív, nem randomizált monocentrumos vizsgálatban a többszörös stentek hosszú távú hatása jobb volt az egyszeres stentekénél [25]. Fedett fémsten-

tek alkalmazásának hatékonysága a többszörös plasztik-stentekkel szemben prospektív, randomizált vizsgálatok hiányában nem bizonyított.

7.3.4. Állítás

Krónikus pancreatitis okozta distalis epeúti szűkület endoszkópos kezelése nem haladhatja meg a 12 hónapot. A stentek cseréje 3 havonta szükséges.

(GRADE 2/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az endoszkópos kezelés a fenti esetben alkalmas az epeelfolyás biztosítására, végleges megoldást (nincs 3 havonta stentcsere, nincs cholestasis) azonban csak a betegek mintegy egyharmadában jelent [1, 2, 20]. A cholangitis veszélye miatt 3 havonta stentcsere szükséges, ami többszörös stent esetén kevésbé kritikus [26].

7.3.5. Állítás

Epeúti obstrukció sikertelen endoszkópos kezelése után sebészi beavatkozást kell végezni.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

Megjegyzés: A reszekciós sebészi beavatkozás az epeúti obstrukciót okozó krónikus pancreatitis betegekben hatékony és tartósan sikeres. Elsőként duodenummegtartásos műtét (Beger, Büchler–Farkas, Frey) választandó [1, 2]. A fenti műtétek hosszú távú eredményei nem különböznek egymástól az életminőség, az exokrin és endokrin pancreasfunkció, a fájdalom és a visszaesés vonatkozásában [1, 2, 27]. A duodenum reszekciójával járó Whipple-műtét csak duodenalis obstrukciót okozó feji gyulladásos massa, illetve malignitás alapos gyanúja esetén javasolt!

7.3.6. Állítás

Ha a krónikus pancreatitis által okozott cholestasis sebészi indikációja fennáll, az epeutak preoperatív endoszkópos stentelése csak akkor végezhető, ha 1. a műtétet nem lehet gyorsan elvégezni; 2. cholangitis áll fenn.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Multicentrikus prospektív randomizált vizsgálat során a preoperatív stentelés hatását vizsgálták epeúti obstrukcióban krónikus pancreatitis és pancreasfejcarcinomás betegekben fejreszekció előtt. Úgy látszik, hogy a preoperatív endoszkópos drenázs jelentősen növeli a komplikációs rátát [27].

7.3.7. Állítás

Minél rosszabb a beteg életkilátása, minél több a társbetegsége, minél több az előre látható technikai nehézség a műtét során, annál inkább az epeúti obstrukció endoszkópos megoldását javasolt választani a sebészi reszekció helyett. Minél fontosabb a hosszú távú terápiás eredmény, hosszabb a beteg várható élettartama, jobb az általános állapota, és minél kisebb a műtét várható morbiditása és mortalitása, annál inkább a sebészi megoldást javasolt választani.

(GRADE 3/D, erős egyetértés)

8. Fájdalomcsillapítás

A krónikus pancreatitis betegek 80–95%-ában a fájdalom a vezető tünet. A betegség természetes lefolyása azt mutatja, hogy a fájdalom intenzitása gyakran csökken a betegség lefolyása során (kiegész jelensége). Az esetek többségében a fájdalom csökkenése korrelál a meszesedés fokozódásával, az exokrin és endokrin funkció csökkenésével. A fájdalomcsillapítás költségei igen nagyok [1, 2]. A fájdalom oka sokrétű. A parenchyma és elsősorban a szenzoros idegelemek gyulladásos infiltrációja mellett a pancreasnedv-kifolyási zavart okozó vezetékzáródás és a kövesség okozta nyomásemelkedés egyaránt szerepet játszhat. Ugyanakkor a vezeték drenázsa, illetve a szekréció gyógyszeres csökkentése nem feltétlenül eredményezik a fájdalom adekvát csökkenését. Extrapancreaticus ok lehet másodlagos szervi eltérés (gyomor-, duodenalis fekély) vagy abnormális bakteriális kolonizáció a belekben, és a maldigestio.

8.1.1. Állítás

Validált fájdalomscore (vizuális analóg skála – VAS [Bloechle]) használata szükséges a krónikus pancreatitis betegek fájdalmának mérésére, jellemzésére.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

Megjegyzés: Két tanulmány ismeretes, amelyek validált fájdalomskálát használnak [1, 2, 28]. A skála 0–100 között osztályoz, a fájdalmas attackokat is regisztrálja (0 soha, 100 naponta), az intenzitást is észleli (1–100), és a gyógyszerek analgetikus hatását méri (100 morfin, 1 ASA), valamint feltünteti a fájdalom okozta munkahelyi hiányzást is (0 soha, 100 folyamatosan).

A legutóbbi tanulmány QOL kérdőíveket használ (SF-12, SF-36) [1, 2]. Krónikus pancreatitisben alkalmazásának elterjesztése látszik célszerűnek.

8.1.2. Állítás

A krónikus pancreatitis betegek fájdalmának kezelésében a WHO háromlépcsős analgetikus kezelési javaslatát ajánlott követni.

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az irodalomban 4 randomizált, kontrollált tanulmány ismert, 10–40 beteg részvételével. Ezek egyike sem alkalmazza a WHO fájdalomkezelési protokollját, csak a morfinszármazékok hatékonyságát vizsgálják. Így az irodalom alapján nem lehet megítélni a WHO-ajánlás értékét. A krónikus pancreatitis betegekben a definitív endoszkópos vagy sebészi ellátás idejéig fájdalomcsillapítók alkalmazása indikált.

8.1.3. Állítás

A krónikus pancreatitis betegekben a gyógyszeres fájdalomcsillapítás időtartama esetről esetre változhat. Ha ez önmagában nem hozza meg a kívánt eredményt, rendszeres újraértékelésre van szükség a dózis növelésével, illetve az endoszkópos vagy sebészi beavatkozás mérlegelésével.

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: A rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet megválaszolni, hogy mennyi ideig lehet alkalmazni a fájdalomterápia konzervatív eszközeit, és mikor alkalmazunk endoszkópos vagy műtéti kezelést. A szerzők többsége a pancreasvezeték obstrukcióját endoszkópos vagy sebészi kezelés indokának tekinti. Egy retrospektív kohorsz tanulmány azonban jó fájdalomcsillapító hatást észlelt pancreaticojejunostomiát követően a Wirsung-vezeték obstrukciója nélkül is [1, 2].

8.1.4. Állítás

A fájdalomcsillapító kezelés elhagyása során a WHO háromlépcsős analgetikus kezelési javaslatát fordított sorrendben ajánlott alkalmazni.

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: Krónikus pancreatitis betegek fájdalomcsillapító kezelésében a WHO 3 lépcsős ajánlását kell használni, bár azt nem a krónikus pancreatitis betegekre dolgozták ki. Nincs adat az irodalomban a fájdalomcsillapító kezelés fokozatos csökkentésének metodikájáról. Ezt a klinikai tünetek értékelésével fokozatosan és lépcsőzetesen haladva lehet elérni.

8.1.5. Állítás

Validált fájdalomscore (vizuális analóg skála) használata szükséges a krónikus pancreatitis betegekben a fájdalomcsillapító kezelés ismételt hatásának monitorozására.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

Megjegyzés: A fájdalomcsillapító kezelés sikere a fájdalom csökkenésének mértéke. Így a pontos mérés elengedhetetlen, ehhez a *Bloechle* által javasolt és validált analóg skála alkalmazása szükséges [28].

8.1.6. Állítás

A krónikus pancreatitis okozta fájdalom csökkentésére octreotidot nem kell alkalmazni.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

Megjegyzés: Mivel a fájdalom krónikus pancreatitisben a megnövekedett parenchymalis és ductalis nyomás következménye, ésszerűnek tűnt a pancreasnedv szekréciójának csökkentése fájdalomcsillapító célzattal. Számos esetismertetés mellett létezik egy kettős vak tanulmány [1, 2] és egy crossover vizsgálat [1, 2] az octreotid és az octreotid LAR hatásának összehasonlítására. A tanulmányokban VAS-t használtak. Az octreotid és fiziológiás só hatásának összehasonlítása során a fájdalom csökkenését nem tudták kimutatni. Az octreotid és octreotid LAR között sem volt különbség a fájdalomcsillapító hatásban. Így az octreotid hatása a pancreatogen fájdalom kezelésében nem bizonyított.

8.1.7. Állítás

Pancreasenzimeket nem kell alkalmazni a krónikus pancreatitishez társuló fájdalom kezelésére.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az enzimek alkalmazásának magyarázatát a CCK-releasing peptid által vezérelt negatív feed-back

jelenség feltételezése adta. Ez a CCK csökkent elválasztása révén csökkent exokrin pancreasszekréciót eredményez. A 2009-ben publikált Systemic Review of the Cochrane adatbázis alapján 10 RCT 361 betegben vizsgálta a pancreasenzimek és a placebo hatását [1, 2]. Az adatok statisztikai elemzésének heterogenitása miatt 5 vizsgálat volt értékelhető. Három tanulmányban a fájdalom csökkenését találták, kettőben ez nem volt kimutatható. Az enzimkivonatokkal végzett kezelés hosszú távú hatását egyik tanulmány sem vizsgálta. Egy közelmúltban végzett RCT nem talált jelentős fájdalomcsillapító hatást [1, 2].

8.1.8. Állítás

Jelenleg úgy látszik, hogy az antioxidánsok használata bizonytalan a krónikus pancreatitis okozta fájdalom kezelésére.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az oxidatív stressz a krónikus pancreatitis kialakulásának egyik lehetséges faktora. Emelkedett oxigén-szabadgyököket találtak a krónikus pancreatitis betegek pancreasnedvében. Ezért az antioxidáns kezelés joggal merült fel a betegség kezelésében a celluláris károsodás kivédése és így a fájdalom csökkentése céljából. Egy tanulmány az akut exacerbációk és a fájdalom csökkenését észlelte antioxidánssal kezelt pancreatitis betegekben [1, 2]. Egy másik tanulmányban 36 beteg vizsgálata során a fájdalom csökkenését és a QOL javulását találták [1, 2]. Több bizonytalan metodikájú study alapján egyelőre az antioxidánsok (béta-karotin, retinol, alfa-tokoferol) hatása nem bizonyítható, de hatásuk nem is zárható ki bizonyossággal [1, 2].

8.1.9. Állítás

Elektroakupunktúra és transcutan elektromos idegstimuláció (TENS) nem használandó a krónikus pancreatitis okozta fájdalom kezelésére.

(GRADE 2/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: A fenti kezelések esetismertetésből ismerhetők. A rendelkezésre álló 3 tanulmányban az elektroakupunktúrát és a TENS-t egymással és placebóval hasonlították össze, és nem találták hatékonynak a fájdalom csökkentésében, illetve a gyógyszeres kezeléshez képest sem [1, 2].

8.1.10. Állítás

Montelukast nem használandó krónikus pancreatitis okozta fájdalom kezelésére.

(GRADE 2/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: A leukotriénreceptor-antagonista montelukast 3 hónapos alkalmazása során nem csökkentette jelentősen a fájdalmat [1, 2].

8.1.11. Állítás

A radioterápia nem ajánlott a krónikus pancreatitis okozta fájdalom csillapítására.

(GRADE 3/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: Egy pilot tanulmány szerint radioterápiás kezelés során a fájdalom jelentős mértékű csökkenését és a recidívák számának csökkenését észlelték [1, 2]. Mivel krónikus pancreatitis során a carcinomakialakulás kockázata nagy, kockázatosnak tekinthető a radioterápia alkalmazása.

8.1.12. Állítás

A plexus coeliacus blokád és a torakoszkópos splanchnicectomy megfontolandó a krónikus pancreatitises fájdalom kezelésében.

(GRADE 2/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: Nincs randomizált, kontrollált tanulmány a coeliacus blokád és placebo összehasonlításával. Léteznek metaanalízisek, amelyek nagy beteganyagban vizsgálták a plexus coeliacus blokád hatékonyságát és a fájdalom 50%-os csökkenését találták. A hatás azonban csak néhány héten keresztül állt fenn [1, 2]. Krónikus pancreatitisben domináló fájdalom esetén a torakoszkópos splanchnicectomy is elvégezhető. A beavatkozást 1993 óta minimálisan invazív módon videotorakoszkópia során végzik. Egy prospektív tanulmányban azt találták, hogy bilaterális splanchnicectomiával megfelelő fájdalommentesség volt elérhető azokban, akik az epiduralis anesthesiára jól reagáltak [1, 2]. Azt modhatjuk tehát, hogy a krónikus pancreatitises fájdalom csillapításában a plexus coeliacus blokád csak rövid távon (néhány hónapra) hatékony, és hatása rosszabb a sebészi beavatkozásénál. A torakoszkópos splanchnicectomy egyedi esetekben jó hatékonyságot mutat, bár kevés adat áll rendelkezésünkre.

8.1.13. Állítás

A plexus coeliacus blokádot, ha nincs ellenjavallata, EUS vezérelte kétoldali injekcióval javasolt elvégezni.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

Megjegyzés: Randomizált kontrolltanulmány igazolja az EUS- és CT-vezérelt plexus coeliacus blokád sikerességét (az EUS volt hatékonyabb) [1, 2], illetve az egy és két injekciós eljárást (nem volt különbség) [1, 2], valamint a sebészi pancreatogastrotomia és az EUS vezérelte blokád hatását is (a sebészi megoldás hatékonyabb) [1, 2]. Összehasonlították az EUS és a röntgen vezérelte célzást a coeliacus blokád kivitelezésében (az EUS jobb volt) [1, 2]. Általában az EUS vezérelte és kétoldali plexus blokádja bizonyult hatékonynak.

Egy kohorsztanulmányban összevetették az EUS vezérelte centrális és kétoldali megközelítés hatását [1, 2]. A kétoldali blokád bizonyult jobbnak (70 vs. 46%).

8.1.14. Állítás

A krónikus pancreatitisben a leghatékonyabb és legtartósabb fájdalomcsillapítás céljából műtétet javasolt végezni.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

Megjegyzés: Két randomizált, kontrollált tanulmány szerint a fájdalom kezelésében jobb eredmény volt elérhető sebészi pancreatojejunostomiával (75% vs. 86%), mint endoszkópos kezeléssel (32% vs. 65%) [1, 2].

9. Enzimpótló kezelés

A klinikumban a pancreas enzimpótló kezelésének indikációja a 10%-ot meghaladó testsúlycsökkenés és/vagy a 15 g/napot meghaladó zsírártással járó steatorrhoea és/vagy a dyspepsiás panaszok súlyos meteorismussal vagy hasmenéssel. Az enzimek készítmények többsége pancreatint tartalmaz, ami a sertés-pancreas porított kivonata, fő komponensei: lipáz, amiláz, tripszin és kimotripszin. A pancreatin nem szívódik fel a belekből, de inaktívulódik a bélbaktériumok és emésztőenzimek hatására, és kiürül a széklettel. A pancreatinkészítmények hatékonyságát jelentősen növelte a gyomorsavnak ellenálló, bélben oldódó kapszulába zár mikroszférás formula.

9.1.1. Állítás

Jelentős steatorrhoea esetén pancreatint kell alkalmazni (detektálás módszere: székletzsírsűrítés >15 g/nap és/vagy kóros pancreasfunkciós teszt a malabsorptio klinikai jeleivel).

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

9.1.2. Állítás

Pancreatinpótlást kell alkalmaznunk kevésbé kóros (7–15 g/nap) zsírsűrítés esetén is, jelentős klinikai tünetek (fogyás) vagy hasi panaszok esetén, ahol azok maldigestio és malabsorptio következményei.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

Megjegyzés: Enzimpótlás indikációja: székletzsírsűrítés >15 g/nap. Mivel a pontos székletzsír-meghatározást ma már ritkán alkalmazzák, a szubsztitúciós kezelés indikációja lehet a kóros pancreasfunkciós próba és a malabsorptiós klinikai tünetek is (fogyás, dyspepsia, meteorismus, hasmenés) [1, 2]. Bizonytalan diagnózis esetén 4–6 hetes enzimpótló kezelés hatékonysága körjelző lehet.

9.1.3. Állítás

Enzimpótló kezelés során, kielégítő táplálékbevitel mellett (minden tápanyagcsoport és vitaminok), a malabsorptio és a klinikai tünetek csökkenését nyomon kell követni. Az emésztés teljes normalizálódása általában nem érhető el.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Kezeletlen súlyos exokrin pancreaselégtelenség súlyos felszívódási zavart okoz, amely hosszú távon az étellel nem összeegyeztethető. Klinikailag ez steatorrhoeában nyilvánul meg, a zsírban oldódó vitaminok hiányával és annak következményeivel jár, súlycsökkenés jön létre, akár a cachexiáig [1, 2]. Hasi panaszok jelentkeznek, meteorismus, steatorrhoea és fájdalom. Bélmotilitási zavarokkal gyakorta szövődik maldigestio és malabsorptio [1, 2].

9.1.4. Állítás

Az enzimpótló kezelés sikerességét elsődlegesen a klinikai paraméterek monitorizálásával kell mérni (súlynövekedés, vitaminstatus rendeződése, hasi panaszok megszűnése).

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

9.1.5. Állítás

Ha klinikailag kétséges, hogy a tünetek perzisztálása az enzimpótló kezelés elégtelenségével magyarázható, székletzsír-meghatározást vagy pancreasfunkciós vizsgálatokat (például kilégzési tesztek) kell végezni a terápia folytatása mellett.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az enzimpótló kezelés hatékonyságának a legfontosabb jele a klinikai tünetek megszűnése, illetve az életminőség javulása [1, 2]. Ha a tünetek nem vagy csak részben szűnnek, az más mechanizmusok következménye is lehet. A pancreatinkezelés hatékonyságának mérésére a kilégzési tesztek kiválóan alkalmasnak találhatók [1, 2]. A székletelasztáz-meghatározással nem mérhető fel a szubsztitúció sikere, mivel a teszt csak a természetes enzimet és nem a terápia során bevitt enzimeket méri.

9.1.6. Állítás

A pancreatint étkezés közben kell bevenni.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az enzimpótló kezelés hatékonysága feltételezi a pancreatin és a chymus keveredését. Ha több mint egy kapszula szükséges étkezésenként, hasznos lehet a dózis egy részét az étkezés kezdetén, a többit az étellel együtt bevenni [1, 2].

9.1.7. Állítás

A pancreasenzimek savval szembeni érzékenysége miatt savrezisztens készítményeket kell alkalmazni.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: A lipázaktivitás pH=4 érték alatt irreverzibilisen károsodik [1, 2]. Mivel a gyomorban hasonlóan alacsony értékek vannak a legtöbb postprandialis periódusban, és exokrin pancreaselégtelenségben a duodenumban is a csökkent bikarbonátszekréció miatt [1, 2]. A savrezisztens védelemmel ellátott készítmények a székletzsírértéket jobban csökkentik, mint az azzal nem rendelkezők.

9.1.8. Állítás

Mivel az optimális hatáshoz a pancreatin és a chymus keveredése szükséges, olyan készítményt kell választanunk, amelyben a savrezisztens partikulumok átmérője ≤ 2 mm.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Ezek a kritikus partikulumméretek csak a megtartott pylorussal rendelkező betegek esetében relevánsak [1, 2]. A kis gyógyszerészecskék megkönnyítik a

gyomor ürülését és az enzimek felszabadulását, még distalis gyomorreszekció után is.

9.1.9. Állítás

A bevitt pancreatindózisnak megfelelő enzimaktivitást kell tartalmaznia az egy étkezés során megevett étel megemésztéséhez.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

9.1.10. Állítás

A pancreatinkészítmények dózisa a lipázaktivitáson alapul. Kezdő dózisként 25 000–50 000 egység (NE) adása szükséges főétkezésenként, és 10 000–20 000 lipázegység a kisebb étkezésekhez.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

9.1.11. Állítás

A pancreasenzimek dózisát elégtelen hatás esetén kétszeresíteni, háromszorozni is lehet.

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

9.1.12. Állítás

A pancreatinport vagy -granulátumot savcsökkentővel kell kombinálni, ha a hatás nem megfelelő.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

9.1.13. Állítás

Ha ezek nem hozzák meg az elvárt terápiás hatást, a panaszok egyéb okát kell keresni.

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: A pancreatinkészítmények klinikai hatékonyságát a dózis, a bevétel időpontja, a partikulumok savellenes védelme és mérete, és a preparátum biokémiai sajátosságai, valamint a beteg/betegség sajátosságai határozzák meg. Ez utóbbi például bizonyos műtét utáni állapotok (például gyomorműtét) vagy egyéb gyógyszerek (PPI, NSAID) szedése lehet [1, 2]. Az ajánlott kezdeti dózis az étkezés után elválasztódó lipázaktivitásnak körülbelül 5–10%-a, ez általában elegendő a megfelelő emésztéshez, néha azonban meg kell emelni a dózist [29]. A dózis többszörözése csak ritkán szükséges.

Nem ritka a kóros baktériumkolonizáció krónikus pancreatitis betegekben. Ez is lehet a perzisztáló tünetek magyarázata, ha a fenti pancreatindózisok és eljárások eredménytelenek [1, 2].

9.1.14. Állítás

Valamennyi (Magyarországon) hozzáférhető enzimkészítmény sertés-pancreatint tartalmaz. A készítményeket általában azok is beveszik, akik egyébként elutasítják a sertés fogyasztását (vallási vagy etikai okokból).

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: Elvileg marhából is előállítható pancreasenzim-készítmény, ennek azonban alacsony a lipázaktivitása. A gombákból (*Rhizopus oryzae*, *Aspergillus oryzae*) származó enzimek biokémiai jellemzői (magasabb savrezisztencia, de gyorsabb lebomlás) kedvezőtlenebb

bek. Géntechnológiai módszerekkel előállítható bakteriális vagy humán lipáz, de ezek még nem kerültek klinikai alkalmazásra. Vallási okokból (Korán) tiltott sertésfogyasztás esetén sem utasítják el általában a pancreatinkészítményeket.

9.1.15. Állítás

Pancreasenzim-készítmények alkalmazásakor figyelmet kell fordítani a hasi panaszokra (fájdalom, bélmozgások, hányinger/hányás) és az allergiás reakciókra, mint lehetséges mellékhatásokra.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

9.1.16. Állítás

Nagyon nagy dóziszú (>10 000–20 000 egység lipáz/ttkg/nap) enzimek adagolását lehetőség szerint kerülni kell.

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: Egy nagyon ritka szövődmenyről, a gyermekkori fibrotizáló colopathiáról szóló közlés mucoviscidosis kezelésére extrém nagy dózisban alkalmazott pancreatinadagolás következményeként alakult ki [1, 2]. Az okozati összefüggés nem bizonyított [1, 2]. Extrém dózisok alkalmazása krónikus pancreatitisben szükségtelen. A standard dózisokra refrakter esetekben egyéb megoldás (compliance? savcsökkentés) keresése célszerű.

9.1.17. Állítás

Cukorbetegben újonnan alkalmazott vagy megemelt dóziszú pancreatinterápia során a vércukor gyakori ellenőrzése szükséges a megnövekedett szénhidrát-fel szívódás és az esetleges hyperglykaemia veszélye miatt.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Cukorbetegséggel járó krónikus pancreatitis betegnél a pancreatinkezelés során a gondos vércukorkontroll elengedhetetlen, mivel akár sürgősségi ellátás is szükségessé válhat. Egy tanulmányban hypoglykaemia alakult ki placebokezelés során, majd pedig ketoacidosis a pancreatinkezelés újraindításakor [1, 2].

9.2. Krónikus pancreatitis beteg táplálása

9.2.1. Állítás

A malnutritio krónikus pancreatitis betegekben nemcsak az exokrin pancreaselégtelenség következménye lehet, hanem a hasi fájdalom vagy a folyamatos alkoholfogyasztás miatti csökkent táplálékfelvétel folyamánya is. Ráadásul egyes betegekben emelkedett a bazális anyagcsere.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

9.2.2. Állítás

Klinikailag nyilvánvaló exokrin pancreaselégtelenséggel (fogyás, malnutritio) járó krónikus pancreatitis betegek pancreasenzim-pótlás mellett egyénre szabott, orvosilag ellenőrzött táplálást igényelnek a tápláltsági status további romlásának megelőzésére.

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

9.2.3. Állítás

Az orvosilag ellenőrzött táplálásnak megfelelő tápanyag-, vitamin- és nyomelemellátást kell biztosítani az egyénre szabott napi energiaellátás mellett a katabolikus állapot elkerülése céljából.

(GRADE 1/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: Krónikus pancreatitis betegek malnutritiója és csökkent testsúlya nagyobb mortalitással is jár [1, 2], ezért ameddig lehetséges, el kell kerülni. Az exokrin elégtelenség miatt általában kombinált enzimpótló kezelés szükséges és megfelelő, orvos felügyelte táplálásterápia is. Egyes esetekben emelkedett bazális anyagcsere észlelhető [1, 2].

9.2.4. Állítás

Klinikailag nyilvánvaló exokrin pancreaselégtelenséggel járó krónikus pancreatitis betegekben a normális izokalóriás étrend mellett pancreasenzim-pótlás szükséges. A terápiás válasz növelése céljából a táplálékot 4–6 kisebb adagra célszerű szétosztani.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Kiegyensúlyozott, elegendő kalóriát tartalmazó diéta szükséges a beteg kívánságainak figyelembevételével. Nincs specifikus pancreasdiéta [1, 2]. Ha a beteg jól tolerálja, a megfelelő zsírbevitelt is biztosítani kell. Állatkísérletes adatok azt mutatják, hogy a fehérjét és zsírt tartalmazó diéta javítja a zsírok felszívódását is [1, 2].

9.2.5. Állítás

Az alacsony zsírtartalmú diéta általában nem javasolt, csak akkor, ha a progresszív exokrin pancreaselégtelenség során az adekvát enzimpótlás ellenére a betegnek zavaró tünetei jelentkeznek.

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: A zsír mint központi energiaforrás nagyon fontos a katabolizmus megelőzésében. Ha megfelelő enzimpótlás mellett intolerabilitás miatt csökkenteni kell a zsír bevitelt, fontos, hogy egyéb energiaforrások (szénhidrát, fehérjék) pótlásával kompenzáljunk, és elérjük az izokalorikus táplálkozást.

9.2.6. Állítás

Közepes szénláncú trigliceridek lipáz hatása nélkül is felszívódnak, így javítják a pancreaselégtelenségben szenvedő és enzimpótlásban nem részesülő betegben a zsír felszívódását. Enzimszubsztitúcióval együtt nem javasolt alkalmazásuk.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Enzimekkel együtt adva a közepes szénláncú trigliceridek a zsírfelszívódás további növekedését eredményezik, ezért nem javasoljuk [1, 2].

9.2.7. Állítás

Kiegészítő táplálkozási módszerek (orális, enteralis, parenteralis) szükségesek klinikailag nyilvánvaló exokrin

pancreaselégtelenséggel járó krónikus pancreatitis betegekben.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Iható kiegészítő tápszerek szükségesek az összes beteg 10–15%-ánál, enterális táplálás körülbelül 5%-ánál, parenterális táplálás pedig kevesebb mint 1%-ánál [1, 2]. A módszerek nem feltétlenül az exokrin elégtelenség kezelését szolgálják, hanem a betegség szövődményei (például gyomorürülési zavar, komplex fistulakezelés) miatt szükségesek. Általában időlegesen, a műtétig folytatjuk a kezelést.

9.2.8. Állítás

Az alkoholfogyasztást abba kell hagyni krónikus pancreatitisben.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az alkoholfogyasztás fontos patogenetikai faktor a krónikus pancreatitis során kialakuló exokrin elégtelenség progressziójában [1, 2]. Mivel jelenleg nincs adat arról, hogy a fennálló krónikus pancreatitisben a kis mennyiségű (<20 g/nap) alkohol káros lenne, helyesebb, ha teljes absztinenciát javasolunk.

9.2.9. Állítás

A vitamin- és nyomelemdeficitet pótolni kell.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az exokrin pancreaselégtelenséggel járó krónikus pancreatitis betegek a javasolt napi vitamin- és nyomelemfelvételnél kevesebbet vesznek magukhoz. Ezért gyakran észleljük a zsírban oldódó A-, D-, E-, F- és K-vitaminok, illetve a kalcium-, magnézium-, cink-, thiamin- és folsavhiány tüneteit. Csökkenhet a riboflavin, cholin, réz, mangán és kén felvétele is. Bár a C-vitamin- és a szelénfelvétel a javasolt napi értéken általában belül van, mégis kevesebb a kontrollokénál [1, 2].

9.2.10. Állítás

A vitamin- és nyomelempótlás indikációját a klinikai jelek alapján kell felállítani. A szérumszintek meghatározására csak egyéni esetekben van szükség.

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: Pontos adatok hiányában nincs szükség a paraméterek rutinellenőrzésére.

9.2.11. Állítás

Gyerekekben a vitamin- és nyomelempótlás indikációját nagyvonalúan és a klinikai hiánytünetek kialakulása előtt kell felállítani.

(GRADE 3/E, erős egyetértés)

Megjegyzés: Gyermekekben szubklinikus hiányállapot alakulhat ki, amely idővel fokozatosan egyre súlyosabbá válik.

10. Sebészi beavatkozások és indikációik

A krónikus pancreatitis sebészete a makacs fájdalom és a lokális szövődmények megoldását célozza [1, 2]. Mivel elvileg az endoszkópos technikák is használatosak a fenti esetekben, fontos, hogy interdiszciplináris konszenzus

alapján határozzuk meg az egyes betegekben alkalmazandó legalkalmasabb terápiás módszereket. Elsősorban az endoszkópos terápia hosszú távú kilátásait kell megfontolni. Hasonlóan nehezen meghatározható a sebészi beavatkozás időzítésének kérdése, ami ma is vita tárgya. Úgy látszik azonban, hogy a jól időzített sebészi beavatkozás késleltetheti a pancreaselégtelenség progresszióját. A döntéshozatal során értékelni kell a terápiás beavatkozások sikerrátáját, a komplikációkat és különösen a mortalitást. Történetileg a pancreasbetszet magas mortalitással járt, ami drámaian javult az utóbbi évtizedekben a sebészi technikák, a perioperatív ellátás fejlődésével és a pancreascentrumok létrehozásával [30].

10.1. Sebészi beavatkozások és indikációik

10.1.1. Állítás

Sebészi beavatkozás szükséges, ha malignitás merül fel ismert krónikus pancreatitis betegben.

Műtétet javasolt végezni sikertelen endoszkópos vagy intervenciós terápiát követően tartós fájdalom vagy lokális komplikációk, mint a pancreasvezeték-, duodenum- vagy epeúti elzáródás esetén. Műtét végezhető vezetőket érintő pseudocysta esetén is.

(GRADE 1/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: Malignitás gyanúja esetén nincs a reszekciós műtétnek terápiás, kuratív alternatívája. Bár pancreas-carcinoma esetén az átlagos túlélés csak 6 hónap, műtéti reszekcióval az ötéves túlélési ráta 20% felett van, és az átlagos túlélés is 24 hónap körüli [1, 2].

A pancreatitis fájdalom és a lokális komplikációk kezelésében is a pancreasfej-reszekció a leghatékonyabb módszer [1, 2]. Az egyéni kockázat és a terápiás előny alapján kell mérlegelni.

10.1.2. Állítás

A pancreasfejben gyulladásos masszával járó krónikus pancreatitis esetén a standard sebészi eljárás a pancreasfej-reszekció. A duodenummegtartásos pancreasfej-reszekció (DPPHR) egyik variációját (Beger, Frey, Bern-Farkas, Hamburg) vagy duodenumobstrukció, illetve malignitás gyanúja esetén a Kausch-Whipple-műtétet (klasszikus vagy pylorus megtartásos) javasolt végezni.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

Megjegyzés: A pancreasfej-reszekció a leghatékonyabb sebészi módszere a krónikus pancreatitis pancreasfeji gyulladásos masszával szövődő formájának, jobb a drenázműtétnél és az endoszkópos intervenciónál is. A duodenummegtartásos műtét jobb a Whipple-műtétnél rövid és közepes intervallumban 2 éves utánkövetés alapján [1, 2]. A duodenummegtartásos pancreasfej-reszekciós (DPPHR) műtétek egyenértékűek [1, 2]. A Bern (Farkas) -műtét a legkevésbé bonyolult eljárás. Jelenleg folyamatban van egy német multicentrikus tanulmány [1, 2].

10.1.3. Állítás

A choledochus/epeutak belső intraoperatív drenázsa szükséges preoperatív cholestasis (képalkotók, labor)

esetén. Ezt minden duodenummegtartásos műtét során alkalmazni lehet.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

Megjegyzés: A klasszikus és pylorusmegtartásos Whipple-műtét során epeúti drenázs céljából mindig készül biliodigestív anastomosis. DPPHR esetén a pancreasfej reszekciójával az epeút felszabadul a pancreaszövet nyomásától, azonban preoperatív cholestasis esetén az epevezeték a pancreasfejen belül kerül megnyitásra, bevezetve ezáltal az epét a reszekciós üregbe. Ezt a belső epeúti drenázst valamennyi DPPHR esetén el lehet készíteni. A T-csövet az epe elvezetésére az anastomosis gyógyulásáig be lehet, de nem feltétlenül kell behelyezni.

Néhány feltétel, amelyben el lehet/vagy kell térni a 10.1.1. állítástól

10.1.4. Állítás

Whipple-műtétet (klasszikus vagy pylorusmegtartásos) kell végezni, ha malignitás lehetősége merül fel.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

10.1.5. Állítás

Dekompressziós/drenázs műtétet lehet végezni, ha nincs gyulladásos massa a pancreasfejen, de a pancreasvezeték elzáródott.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: Pancreasnedv-kifolyási zavar esetén drenázműtétek, mint a laterális pancreaticojejunostomia (Partington–Rochelle-műtét) vagy Frey-műtét végezhető igen kedvező sikerrátával [1, 2]. Az eredmények jobbak az endoszkópos terápiáénál [1, 2], de rosszabb hosszú távú kimenetelt mutatnak a fejreszekciós műtétekkel összehasonlítva [1, 2]. Ráadásul ezek a beavatkozások akkor kedvezőnek sikerrel, ha nagyon tág (>7 mm) a pancreasvezeték és nincs gyulladásos massa a fejben. Ezért az eseteknek kevesebb mint 10%-ában jelentenek választási lehetőséget [31].

A betegek többségében (>85%) a gyulladt, kiszélesedett pancreasfej és a pancreasvezeték elzáródása is megtalálható. Ilyenkor a drenázműtétek csak ritkán eredményezik a klinikai tünetek csökkenését, így a reszekciós műtéteket kell választani.

10.1.6. Állítás

A portális hipertenszióval, vénás kollaterálisokkal szövődött esetekben a duodenummegtartásos pancreasfej-reszekció különböző módosított formáit lehet alkalmazni, amelyekben nem kell átvágni a pancreast.

(GRADE 3/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: Beger módszere: Duodenummegtartásos pancreasfej-reszekció során a pancreast a vena portae felett átvágta, és a pancreasfejen lévő gyulladásos masszát eltávolította úgy, hogy egy körülbelül 5–8 mm széles parenchymagallér megmaradt a duodenum falánál. Bizonyos esetekben ez a portális keringés visszatérését eredményezte, ami a Whipple-műtétekre is vonatkozhat, bár

ez nem mindig sikerül a krónikus obstrukció miatt. Bloechle kimutatta a vénás keringés helyreállítását az obstrukció eltávolítását követően [1, 2].

A rekonstrukció Roux-Y szerint történik, felhasználva egy jejunumkacccsal készített end-to-side anastomosist a pancreast és egy side-to-side anastomosist az enukleált pancreasfej között. Ez a technika akkor vezet hosszú távú sikerre, ha a bal oldali pancreasvezeték szondával igazoltan átjárható. Ha az epevezeték nem átjárható, meg lehet nyitni és a pancreasfejen belül belső anastomosist készíteni [32].

Frey-műtét: Az Amerikai Egyesült Államokban a technikailag komplexebb Beger-féle duodenummegtartásos pancreasfej-reszekciót nem vezették be. Frey rövidesen bevezetett módosítása a pancreasfej körülírt enukleációját hosszanti pancreaticojejunostomiával kombinálta (Partington–Rochelle szerint) [1, 2]. Ez a beavatkozás különösen alkalmas kisebb feji gyulladásos massa és a pancreasvezeték obstrukciójának együttes fennállásakor. A Hamburg és Bern (Farkas) módosítások a DPPHR technikai egyszerűsítését jelentik [1, 2].

Portathrombosis esetén azok a módszerek alkalmazhatóak, ahol nem kell átvágni a pancreasnyakat (Hamburg, Bern). A sebészi indikáció nehéz, és ezekben az esetekben kiterjedt interdiszciplináris egyeztetés szükséges a magas mortalitás miatt [33].

Ennek ellenére komplett fájdalomcsillapítás és a munkába visszaállítás is elérhető ebben a betegpopulációban [1, 2].

10.1.7. Állítás

Szegmentális pancreasfej-gyulladás (például pancreasfej-traumát követően) esetén szegmentális pancreasreszekció végezhető, vagy ha szükséges, bal oldali pancreasreszekció.

(GRADE 2/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: A szegmentális reszekció a pancreas fejtető közötti átmeneti területet vagy testet érintő gyulladás, sérülés esetén végezhető. Mivel jóval kevesebb ép pancreaszövet kerül eltávolításra, a diabetes és az exokrin pancreaselégtelenség is ritkábban fordul elő [1, 2]. Ugyanakkor a pancreasfistula kialakulásának kockázata magasabb, mint bal oldali reszekció esetén. Egy irodalom 350 szegmentális reszekciót követően 2 halálesetről számolt be, a műtéti morbiditás is csak 2–30% [1, 2]. A QOL 97%-ban igen jó. Amennyiben klinikailag indokolt, csak a morfológiailag azonosítható beteg szegmens eltávolítása is lehetséges [1, 2].

10.1.8. Állítás

A vékonyvezeték- (small-duct) betegség esetén V alakú reszekció végezhető.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: Nagyon ritkán előfordul, hogy a krónikus pancreatitis egyes esteiben a pancreasvezeték nem diltált a szöveti nagy nyomás ellenére. Ez az úgynevezett small-duct betegség. Előfordulásáról vita folyik, az utób-

bi években autoimmun pancreatitisben egyre többször észlelték. Az AIP-ot a gyulladásos parenchyma mellett nem tárgult vezeték jellemzi. Ezért fontos, hogy elkülönítsük egymástól az AIP-ot és a small-duct betegséget.

Mivel a small-duct betegség sebészi megoldásai (pancreasfejrészekció, drenázműtétek) nem hoztak kielégítő eredményt [1, 2], kidolgozták a V alakú reszekció technikáját [1, 2]. Egy prospektív tanulmány szerint jelentős javulás volt elérhető a hosszú távú fájdalommentesség és a QOL (85%) terén [1, 2]. Az alacsony morbiditási és mortalitási eredmények alapján pancreasbészeti központokban ez az eljárás biztonsággal végezhető.

10.1.9. Állítás

Portalis hypertensio és thrombosis, illetve mesenterica superior elzáródása esetén módosított duodenummegtartásos pancreasfejrészekció javasolt, amely során nem kell a pancreast átvágni.

(GRADE 3/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: Lásd korábban (10.1.6.)!

10.1.10. Állítás

Whipple-műtét, illetve a DPPHR egyik formája végezhető a vena portae vagy vena mesenterica superior gyulladásos feji massa okozta kompressziója esetén.

(GRADE 3/D, erős egyetértés)

Megjegyzés: A Whipple-műtét, illetve a Beger-féle DPPHR-műtétet követően javulhat a portalis és mesenterialis erek átáramlása. A műtétek sikere egyebek mellett az obstrukció időtartamától és mértékétől függ, és döntő a kollaterálisok kialakulása és a gyulladásos összenövések mértéke is [1, 2].

10.1.11. Állítás

A krónikus pancreatitis során felmerült malignitás gyanúját gyakran nem lehet preoperatív megnyugtatóan kizárni. Ezért daganat gyanúja esetén műtétet kell végezni.

(GRADE 1/A, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az alapos preoperatív anamnézis (fogyás, láz, éjszakai izzadás stb.) elengedhetetlen. A CT- és MR-vizsgálat elvégzése szintén nélkülözhetetlen. A laborok között a kiindulási CA 19-9 fontos a posztoperatív követés miatt. EUS szükséges lehet a jobb feloldóképessége miatt.

Figyelembe kell venni, hogy a pancreas malignus carcinoma gyanúja abszolút sebészi indikációt jelent, így nem szabad elhúzni a preoperatív diagnosztikát. Feji elváltozás esetén Whipple-műtét, illetve pylorusmegtartásos pancreatoduodenectomia, bal oldali tumorgyanú esetén distalis reszekció végezhető [1, 2].

10.1.12. Állítás

Pancreascarcinoma esetén DPPHR-t, az onkológiai elveknek megfelelő kellő radikalitás hiánya miatt, nem szabad végezni.

(GRADE 1/E, erős egyetértés)

10.2. A posztoperatív komplikációk kezelése

A pancreas sebészete az elmúlt években a nagy kockázattal járó, heroikus intervencióból egy elfogadható perioperatív kockázattal járó beavatkozássá fejlődött [1, 2]. Az elmúlt években a specializált centrumokban jelentősen csökkent a mortalitása is. Ez elsősorban a krónikus pancreatitis esetére igaz, mivel a fibroticus, kemény pancreas kevésbé sérülékeny, és a rekonstrukció jobban gyógyul. A standardizált műtéti technikák és a fejlődő perioperatív ellátás ehhez jelentősen hozzájárult.

10.2.1. Állítás

Az esetek többségében a pancreasfistulát konzervatív vagy intervenciós eszközökkel gyógyítani lehet. A választott eljárás a beteg állapotától függ.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: A pancreatoduodenectomia, illetve a bal oldali pancreasreszekciós műtétek kritikus pontja az anastomosis készítése és a csonk zárása [1, 2]. A POPF (posztoperatív pancreasfistula) definíciójában az International Study Group for Pancreatic Fistula (ISGPF) konszenzusa a drenált folyadék amilázkoncentrációjára fókuszál: POPF az, ahol a drénoutput amiláztartalma nagyobb, mint a szérumamiláz háromszorosa a harmadik vagy az azt követő posztoperatív napon. A konszenzus három osztályt (A–C) különböztet meg (4. táblázat). Multicentrikus tanulmányok szerint a fistulák nagy része Grade A, lényegében klinikai jelentőség nélküli [1, 2]. Eltérően a bal oldali pancreasreszekciót követően kialakuló fistulától, ahol a pancreasnedvet nem aktiválják a bélenzimek (enterokináz), a pancreasfejrészekciót követően kialakult fistulák jóval veszélyesebbek. A diagnosztikához elengedhetetlen az amilázmérés, a CRP, illetve az UH-os és CT-képfalkotás [1, 2].

10.3. A sebészi ellátás utánkövetése

10.3.1. Állítás

Műtétet követően kiújult cholestasis intervenciós vagy sebészi terápia indikációja lehet.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: Whipple-műtétet követően kialakult choledochusobstrukció ismételt cholestasis képében jelentkezik, ami általában az epe/epeúti szivárgás miatti hegeképződés következménye. Kezdetben általában az endoszkópos vagy intervenciós tágitás és/vagy stentfelhelyezés megfelelő lehet, de ha a probléma tartósan fennáll, reoperáció válhat szükségessé [1, 2].

10.3.2. Állítás

A tartósan fennálló posztoperatív fájdalmat a WHO fájdalomterápiás ajánlása szerint javasolt kezelni.

(GRADE 1/B, erős egyetértés)

Megjegyzés: A pancreasfejrészekciós műtétet követően az esetek mintegy 90%-ában a fájdalom jelentősen csökken. A preoperatív fájdalomhoz hasonlóan a műtét utáni tartós fájdalmat is a WHO ajánlása szerint kell kezelni. A krónikussá váló fájdalom lehet a pancreastól független is.

Emellett azonban a fájdalom kiújulása előfordulhat a gyulladásos massa visszatérése vagy a pancreasvezeték ismételt elzáródása miatt is. Emiatt a korábbi műtét revíziója, ismétlése válhat szükségessé [1, 2].

10.3.3. Állítás

A megmaradó pancreas eltávolítása (residualis pancreatectomia) csak kivételes esetekben javasolt.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

Megjegyzések: Perzisztáló fájdalom vagy a meszes pancreas komplett atrophiaja nem indokolja a maradék pancreas eltávolítását [33]. Residualis pancreatectomiát utolsó mentsvárként posztoperatív szeptikus komplikációk esetén, sikertelen intervenciók kezelés után indikálunk [1, 2].

10.3.4. Állítás

Ismételt műtetre akkor lehet szükség, ha a primer műtétet követően a gyógyszeres és endoszkópos kezelés sikertelen.

(GRADE 2/C, erős egyetértés)

Megjegyzés: Az ismételt műtét a legnehezebb hasi sebészeti beavatkozások között van. Perzisztáló fájdalom vagy rekuráló cholestasis sikertelen gyógyszeres, intervenció vagy endoszkópos kezelése után azonban a resezációs műtét a legígéretesebb. Manapság az ismételt műtét nem jár megnövekedett mortalitással, de csak gyakorlott sebészi centrumokban kivitelezhető [1, 2].

11. Ellenőrzés és követés krónikus pancreatitisben

11.1.1. Állítás

A krónikus pancreatitis során kezelhető szövődmények, mint az exokrin és endokrin elégtelenség, akut fellángolások, pseudocysták, cholestasis, osteoporosis alakulhatnak ki, és emelkedik a pancreascarcinoma kockázata. Emiatt a diagnózis felállítását követően ellenőrzésre, követésre van szükség.

4. táblázat | ISGPF-konszenzus definíciója a posztoperatív pancreasfistuláról

GRADE	Klinikai status, CT-eredmény	Kezelés, intervenció	Kórházi tartózkodás
A	Jó, nincs folyadékgyülem	Nincs, CT megfontolása, diagnosztika	Nem elhúzódó
B	Gyakran jó, peripancreaticus folyadék	Igen, nincs invazív intervenció	Általában elhúzódó
C	Kritikus, peripancreaticus folyadék	Igen, percutan drainage vagy ismételt laparotomia	Elhúzódó
Definíció	A drénfolyadék-output amiláztartalma nagyobb, mint a szérumamiláz háromszorosa a harmadik vagy az azt követő posztoperatív napon		

ISGPF = (International Study Group for Pancreatic Fistula)
Nemzetközi Pancreas Fistula Munkacsoport

(GRADE 1/B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Nem rendelkezünk prospektív vizsgálatokkal, amelyek igazolják a követés jótékony hatását. Kétségtelen, hogy húsz évvel a diagnózist követően a krónikus pancreatitis betegek mortalitása 38,4%, ami magasabb a kontrollcsoporténál [1, 2].

A pancreascarcinoma rizikója 16-szoros krónikus pancreatitisben, és 25-szörös dohányzóknál. A legutóbbi metaanalízis adatai szerint a pancreascarcinoma kialakulásának relatív kockázata krónikus pancreatitisben 13,3%, hereditær pancreatitisben pedig 69% [34]. A krónikus pancreatitis betegek élete folyamán előforduló pancreasrák kockázata maximum 5% [34]. A klinikai gyakorlat az évenkénti ellenőrzés szükségességére hívja fel a figyelmet (klinikum, UH, laborok, HbA_{1c}). Egy közelmúltban közzét metaanalízis szerint a KP-ben szenvedő betegek negyedénél osteoporosis, további 40%-uknál osteopenia diagnosztizálható. Egy holland populációalapú felmérés szerint különösen fiatalabb, KP-ben szenvedő betegeknél fokozottabb csonttörési kockázat áll fenn, amely megfelelő enzimpótlással csökkenthető.

11.1.2. Állítás

Az elhanyagolt anyagcseréjű betegekben a cukorbetegség hosszú távú szövődményei felelősek az endokrin elégtelenség kifejlődéséért. A hypoglykaemia kockázata megnövekedett pancreopriv (pancreatogen) diabeteses betegekben. Ez emelkedett mortalitással is jár. Ezért a cukoranyagcserét is ellenőrizni javasolt.

(GRADE 2/C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A krónikus pancreatitis diagnózisának felállítása után 8 évvel a betegek 50%-a szenvedett terápiát igénylő cukorbetegségben. Időszakos hypoglykaemia 79%-ban, súlyos hypoglykaemia 41%-ban fordult elő. A diabetesben szenvedő betegek mortalitása jelentősen magasabb volt. Az átlagos túlélés 8,7 év volt a pancreopriv diabetes felfedezését követően. A cukorbetegség diagnosztikája és a betegek követése a nemzeti vagy nemzetközi diabetes társaság EBM-alapú ajánlása alapján kell, hogy történjék [1, 2].

11.1.3. Állítás

Az exokrin elégtelenség kialakulása malnutritióhoz és másodlagos szövődmények (például osteoporosis) kialakulásához vezet. Ajánlatos az ellenőrző utánkövetés.

(GRADE 3/D, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A pancreas exokrin elégtelensége cachexiát és másodlagos szövődményeket (vitaminhiány, osteoporosis) hoz létre. A táplálást egyénre szabottan kell megtervezni a leromlás elkerülésére. A diagnosztika és beteg követés/ellenőrzés kérdésében a nemzeti vagy nemzetközi társaságok EBM-alapú ajánlásait kell követni [1, 2].

11.1.4. Állítás

Hasznos lehet a nagy kockázatú betegcsoportok rendszeres szűrése pancreascarcinomára. Az ellenőrzés gya-

korisága nem tisztázott, bizonyított vizsgálati algorit-mussal pillanatnyilag nem rendelkezünk.

(GRADE 3/D, teljes egyetértés)

11.1.5. Állítás

Másodlagos komplikációkra nagy kockázatot jelentenek a PRSSI-mutációt hordozók és a dohányzók.

(GRADE 2/C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Krónikus pancreatitisben a PRSSI-mutáci-ót hordozók kumulatív kockázata pancreascarcinomára 75 éves korukra 49%. Ez jóval nagyobb kockázat, mint bármely más etiológiai faktor esetén krónikus pancreati-tisben. A betegség gyors progressziója dohányosokban bizonyított, a pancreascarcinoma kockázatának növeke-désével együtt [1, 2].

11.1.6. Állítás

A krónikus pancreatitis beteget 6–12 havonta aján-lott ellenőrizni, hogy a kezelhető szövődményeket idő-ben felismerhessük.

(GRADE 3/E, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Irodalmi adatok szerint már 8 évvel a diag-nózis felállítását követően a krónikus pancreatitis bete-gek 50%-ának van cukorbetegsége. A követés célja az exokrin és endokrin elégtelenség felismerése és kezelése, a cachexia és fájdalom kezelése, továbbá a lokális komp-likációk kezelése. Követésre nem csak a figyelmeztető jelek kialakulásakor van szükség, mivel a releváns komp-likációk idején a krónikus pancreatitis már irreverzibilis károkat okozott [1, 2].

11.1.7. Állítás

A klinikai és laboratóriumi vizsgálatok mellett javasolt az ellenőrzésnek magában foglalnia a hasi ultrahangvizgá-latot, mint nem invazív, gyakorta alkalmazott technikát is.

(GRADE 1/B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A hasi ultrahang érzékenysége a pancreas-betegségekben 94%, jóllehet, a specificitás csak 35%. A szenzitivitás az anamnézis, fizikális vizsgálat és a hasi UH együttes értékelésével éri el ezt a kiváló érzékenységet. A specificitás egyéb technikákkal (EUS, ERCP, CT) tovább növelhető, a szenzitivitás nem. Ezért a hasi UH megfe-lelő kezdeti vizsgálati módszer. Más vizsgálati módsze-rek szükségesek a diagnózis megerősítéséhez [1, 2].

11.1.8. Állítás

Ahol felmerül a krónikus pancreatitis vagy a pancreas-carcinoma szövődménye, további vizsgálatokat javasolt vé-gezni. Ezek magukban foglalhatják a kontrasztos UH, az EUS, a kontrasztanyaggal erősített CT, az MRI/MRCP vagy az ERCP-vizsgálatot.

(GRADE 3/E, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Ez összhangban van a klinikai gyakorlattal. A krónikus pancreatitis szövődményeinek kiderítésében a gold standard a kontrasztos CT, fontos azonban, hogy a vizsgálat a korai pancreascarcinoma felismerésére nem

alkalmas. Egyetlen említett képalkotó sem képes kizárni az operábilis pancreasrákot a krónikus pancreatitis bete-gekben. Klinikai gyanú esetén a képalkotók kombiná-lása szükséges. E pillanatban az EUS a legérzékenyebb a lehetőségek közül, nem utolsósorban a biopszia lehető-sége miatt [2, 17].

11.1.9. Állítás

Tumormarkereket nem kell használni a követés ellen-őrzésre (CA 19-9, CEA és egyebek).

(GRADE 1/B, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A tumormarkerek nem alkalmasak a carci-noma szűrővizsgálatára, még KP-ben sem. Cholestasis esetén fals pozitív magas értéket kapunk. Mostanáig nincs költség-haszon analízis, amely bizonyítaná a tu-mormarkerek hasznosságát krónikus pancreatitis bete-gekben.

Az alacsony diagnosztikus érzékenység és specificitás miatt térfoglaló folyamatok differenciálására a tumor-markerek nem alkalmasak [1, 2].

11.1.10. Állítás

További diagnosztikus lépéseket ajánlott tennünk nem magyarázható fogyás, újonnan keletkezett diabetes mel-litus, a fájdalom jellegének megváltozása, fájdalomtalan sárgaság és visszatérő pancreatitis recidívák esetén.

(GRADE 3/D, teljes egyetértés)

Megjegyzés: A krónikus pancreatitis valamennyi szövőd-ménye kezelhető, visszafordítható vagy legalább kezelés-sel befolyásolható a betegség korai szakaszában. Ezért a fenyegető jeleket megelőzően kell a diagnózist felállíta-nunk. A krónikus pancreatitis szövődményeinek korai di-agnosztikájáról és a korai beavatkozások lehetőségeiről hiányoznak a kontrollált tanulmányok. Az alkoholos kró-nikus pancreatitis betegek gyakrabban halnak meg hypopharynx-, oesophagus- vagy gyomorrákban. Ezt fi-gyelembe kell vennünk az ellenőrzések során [1, 2].

11.1.11. Állítás

Pancreasreszekciót követően vizsgálatot ajánlott végezni a latens vagy manifeszt diabetes kimutatására a hosszú távú következmények elkerülése céljából.

(GRADE 1/C, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Pancreasreszekciót követően a betegek 52%-ában alakul ki csökkent glükóztolerancia, 22%-ában inzulindependens diabetes, ezért szükséges a posztoperatív követés [1, 2].

11.1.12. Állítás

Profilaktikus totális pancreatectomiát nem végzünk ma-gas pancreascarcinoma-kockázatú (hereditaer pancreati-tises) betegekben.

(GRADE 3/D, teljes egyetértés)

Megjegyzés: Nem rendelkezünk a totális pancreatecto-miáról prospektív vizsgálatl. A magas morbiditás és mortalitás miatt a műtét egyébként sem javasolt. Benig-nus betegség miatt végzett totális pancreatectomiát köve-

tően az átlagos túlélés 8,2 év. A Büchler-csoport krónikus pancreatitis miatt végzett totális pancreatectomia és Whipple-műtét összehasonlítása során azonos mortalitást talált. A döntést ideális esetben interdiszciplináris team hozza, amely képes a betegek utógondozására is [1, 2].

Összefoglalás

A HPSG jelen bizonyítékalapú kezelési irányelvei az első, EBM alapján készült KP-kezelési útmutató magyar nyelven, amely tartalmazza a nemzetközi és multidiszciplináris összefogással készült német, osztrák és svájci gasztroenterológiai társaságok ajánlásait is.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy az irányelvek akkor hatékonyak, ha azok széles körben ismertek és a mindennapi klinikai munkában segítségül szolgálnak, azaz alkalmazzák őket. A HPSG tagjai készen állnak arra, hogy felkérés esetén konferenciákon, referálásokon, szimpóziумokon előadják a fent összeállított anyagot.

Ezen irányelvek támpontként azt a célt is szolgálják, hogy a napi gyakorlatban alkalmazott KP-kezelésben centrumonként és orvosonként ne legyenek nagy különbségek, és a betegség kimenetelében, valamint a szövődmények vonatkozásában javulást lehessen elérni.

A konszenzuspanel tagjai ábécérendben: Altorjay István, Andorka Csilla, Bajor Judit, Bakos Ildikó, Balázs Anita, Balla Edit, Balla Zsolt, Banai János, Bene László, Bérces Julianna, Beró Mariann, Bocskay Bertalan, Bod Barnabás, Bodnár Zoltán, Czákó László, Czelecz Judit, Czimmer József, Csekeő Ákos, Csiki Zoltán, Csintalan Zsófia, Csiszko Adrienn, Csozanszki Noémi, Dán Katalin, Dékány Katalin, Demeter Pál, Dömötör András, Dubravcsik Zsolt, Erdei Ottilia, Fábíán György, Farkas Eszter, Farkas Gyula, Farkas Gyula Jr., Farkas Klaudia, Farkas Kornélia, Fazekas Ilona, Figler Mária, Gasztonyi Beáta, Gecse Krisztina, Gelley András, Gervain Judit, Gódi Szilárd, Góg Csaba, Golovics Petra Anna, Gurzó Zoltán, Guthy Ildikó, Gyökeres Tibor, Hágendorn Roland, Halász Adrienn, Hamvas József, Hardy Vajk, Hegyi Péter, Hersényi László, Hettmann Dóra, Horváth Miklós, Hritz István, Illés Anita, Izbéki Ferenc, Juhász Márk, Kahán Zsuzsanna, Kaszás Bálint, Katona Máté, Kelemen Dezső, Ken Zsuzsanna, Kernács Zsuzsa, Kertész Péter, Kiss József, Koltai Éva, Kormányos Eszter, Kovács Ágota, Kovács-Megyesi András, Kui Balázs, Laczkó Dorottya, Ladányi Ágnes, Lakatos László, Lakatos Péter, Lásztity Natália, Lippai Gizella, Lovász Barbara Dorottya, Lőrincz Margit, Lövei Lajos, M. Tóth Melinda, Madácsy László, Madácsy Tamara, Makai Gábor, Maléth József, Marjai Tamás, Mármárosi István, Marosi Csilla, Mester Gábor, Miheller Pál, Móga Mónika, Molnár Béla, Molnár Csaba, Molnár Tamás, Nagy Ferenc, Németh Anna Mária, Németh Balázs, Novák János, Nyikos Orsolya, Oláh Attila, Palatka Károly, Pap Ákos, Papp János, Papp Róbert, Pár Gabriella, Párniczky Andrea, Patai Árpád, Rác Ferenc, Rakonczay Zoltán, Réthy Ildikó, Rubint

Eszter, Sahin Péter, Sahin-Tóth Miklós, Salamon Ágnes, Santa Judit, Santa Tamás, Sarlós Patrícia, Schafer Eszter, Schnabel Róbert, Sebesi Judit, Sike Róbert, Sümegi János, Szabó Ella, Szabó Gábor, Szabó Imre, Szabó Krisztina, Szabóné Tamás Beatrice, Szalai Milán, Szalóki Tibor, Székely Anett, Székely György, Szentkereszty Zsolt, Szepes Attila, Szepes Zoltán, Szigeti Nóra, Szijártó Attila, Sziptner Bettina, Szita István, Szmola Richárd, Szolyka Tímea, Szócsné Fábíán Edina, Szőnyi Mihály, Szücs Ákos, Takács Alajos Tamás, Takács Tamás, Takács Alajos, Topa Lajos, Tóth Csaba, Tóth G. Tamás, Tóth Lajos, Tóth Melinda, Varga Márta, Venglovecz Viktória, Veres Gábor, Vincze Áron, Wacha Judit, Wittmann Tibor.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: T. T., Sz. Á.: Releváns irodalmi adatok beszerzése, áttekintése, lefordítása, az irányelvek megfogalmazása, korrekciója, konszenzustalálkozóra előkészítése, prezentációja, a kézirat megszövegezése és javítása. M. Z., T. L.: A vonatkozó radiológiai és patológiai rész konzultációja, korrekciója. H. P.: Az irányelvek és a kézirat áttekintése, korrekciója, kiegészítése, a konszenzustalálkozó megszervezése, lebonyolítása. C. L., D. Zs., F. Gy., H. I., K. D., L. N., O. A., P. Á., P. A., S.-T. M., Sz. Á., Sz. Zs., Sz. R., T. T.: Az irányelvek és a kézirat áttekintése, korrekciós javaslatok megfogalmazása. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Hoffmeister, A., Mayerle, J., Beglinger, C., et al.: S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z. Gastroenterol.*, 2012, 50(11), 1176–1224.
- [2] Hoffmeister, A., Mayerle, J., Dathe, K., et al.: Method report to the S3 guideline chronic pancreatitis: definition, etiology, diagnostics and conservative, interventional endoscopic and surgical therapy of the chronic pancreatitis. *Z. Gastroenterol.*, 2012, 50(11), 1225–1236.
- [3] Dufour, M. C., Adamson, M. D.: The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*, 2003, 27(4), 286–290.
- [4] Mayerle, J., Hoffmeister, A., Werner, J., et al.: Chronic pancreatitis – definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2013, 110(22), 387–393.
- [5] Lankisch, P. G., Löhr-Happe, A., Otto, J., et al.: Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*, 1993, 54(3), 148–155.
- [6] Gastard, J., Joubaud, F., Farbos, T., et al.: Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France. *Digestion*, 1973, 9(5), 416–428.
- [7] Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., Cavallini, G., et al.: Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, 89(9), 1467–1471.

- [8] *Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B., Müllhaupt, B., et al.*: Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*, 2005, 54(4), 510–514.
- [9] *Howes, N., Lerch, M. M., Greenhalf, W., et al.*: Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 2(3), 252–261.
- [10] *Rebours, V., Boutron-Ruault, M. C., Schnee, M., et al.*: The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*, 2009, 58(1), 97–103.
- [11] *Weiss, F. U., Simon, P., Bogdanova, N., et al.*: Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. *Gut*, 2005, 54(10), 1456–1460.
- [12] *Ellis, I., Lerch, M. M., Whitcomb, D. C.*: Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatol.*, 2001, 1(5), 405–415.
- [13] *DiMagno, E. P., Go, V. L., Summerskill, W. H.*: Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288(16), 813–815.
- [14] *Dumasy, V., Delhay, M., Cotton, F., et al.*: Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2004, 99(7), 1350–1354.
- [15] *Siegmund, E., Löhr, J. M., Schuff-Werner, P.*: The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests – a meta-analysis. *Z. Gastroenterol.*, 2004, 42(10), 1117–1128.
- [16] *Catalano, M. F., Sahai, A., Levy, M., et al.*: EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest. Endosc.*, 2009, 69(7), 1251–1261.
- [17] *Lerch, M. M., Stier, A., Wahnschaffe, U., et al.*: Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2009, 106(38), 614–621.
- [18] *Caben, D. L., Gouma, D. J., Nio, Y., et al.*: Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356(7), 676–684.
- [19] *Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Bassi, C., et al.*: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, 304(10), 1073–108.
- [20] *Varadarajulu, S., Bang, J. Y., Sutton, B. S., et al.*: Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology*, 2013, 145(3), 583–590. e1.
- [21] *Kahl, S., Zimmermann, S., Genz, I., et al.*: Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98(11), 2448–2453.
- [22] *Gouyon, B., Lévy, P., Ruszniewski, P., et al.*: Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*, 1997, 41(6), 821–825.
- [23] *Bradley, E. L., Clements, J. L. Jr., Gonzalez, A. C.*: The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management. *Am. J. Surg.*, 1979, 137(1), 135–141.
- [24] *Varadarajulu, S., Christein, J. D., Tambane, A., et al.*: Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest. Endosc.*, 2008, 68(6), 1102–1111.
- [25] *Catalano, M. F., Linder, J. D., George, S., et al.*: Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. *Gastrointest. Endosc.*, 2004, 60(6), 945–952.
- [26] *Lawrence, C., Romagnuolo, J., Payne, K. M., et al.*: Low symptomatic premature stent occlusion of multiple plastic stents for benign biliary strictures: comparing standard and prolonged stent change intervals. *Gastrointest. Endosc.*, 2010, 72(3), 558–563.
- [27] *Van der Gaag, N. A., Rauws, E. A., van Eijck, C. H., et al.*: Pre-operative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362(2), 129–137.
- [28] *Bloechle, C., Izbicki, J. R., Knoefel, W. T., et al.*: Quality of life in chronic pancreatitis – results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Pancreas*, 1995, 11(1), 77–85.
- [29] *Keller, J., Leyer, P.*: Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*, 2005, 54(Suppl. 6), vi1–vi28.
- [30] *Birkmeyer, J. D., Siewers, A. E., Finlayson, E. V., et al.*: Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346(15), 1128–1137.
- [31] *Büchler, M. W., Warshaw, A. L.*: Resection versus drainage in treatment of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2008, 134(5), 1605–1607.
- [32] *Balcom, J. H., Rattner, D. W., Warshaw, A. L., et al.*: Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch. Surg.*, 2001, 136(4), 391–398.
- [33] *Büchler, M. W., Wagner, M., Schmied, B. M., et al.*: Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch. Surg.*, 2003, 138(12), 1310–1314. Discussion 1315.
- [34] *Lowenfels, A. B., Sullivan, T., Fiorianti, J., et al.*: The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2005, 7(2), 90–95.

(Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport,
Szeged, Korányi fasor 8–10., 6720
e-mail: hpsg.info@gmail.com)